

Totalsynthese und biologische Evaluierung von Miuraenamiden und ihren Derivaten

Dissertation

zur Erlangung des Grades des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Lisa Karmann

Saarbrücken
2015

Die vorliegende Arbeit wurde von April 2011 bis Dezember 2014 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums: 06.02.2015

Dekan: Prof. Dr. Ing. Dirk Bähre

Berichterstatter: Prof. Dr. Uli Kazmaier
Prof. Dr. Andreas Speicher

Vorsitz: Prof. Dr. Rolf Müller

Akad. Mitarbeiter: Dr. Silke Wenzel

*Meiner Familie
und David*

Abstract

This PhD-thesis describes the efficient total synthesis of natural products Miuraenamide A, D and E. The β -methoxy-substituted dehydrophenylalanine at the C-terminus was built up by subsequent peptide modification starting from natural glycine. The activity of the synthetic natural products against various cancer cell lines, which was examined in the group of Prof. Müller, is in the low nanomolar range. The simplified Miuraenamide derivative with the unmodified glycine shows a higher activity than the natural product Miuraenamid A.

Based on these simplified precursor depsipeptides a fast access to other derivatives was realized through the concept of subsequent peptide modification. By classical reactions such as Aldol- and Michael-additions or allylic alkylations of a preformed glycine enolate a number of substituents could be regioselectively introduced on the α -carbon. The activity in comparison to the natural product could be further improved by their modifications, as shown by SAR-studies. The synthesis of a fluorophore-tagged derivative by aldol reaction allowed further biological evaluation by fluorescence microscopy. In addition, the influence of different halogens on tyrosine as well as the influence of the substitution pattern in simplified Miuraenamide derivatives was also examined by SAR-studies.

Kurzfassung

Die vorliegende Dissertation beschreibt die effiziente Totalsynthese der Naturstoffe Miuraenamid A, D und E, wobei das β -Methoxy-substituierte Dehydrophenylalanin am C-Terminus durch nachträgliche Peptid-Modifizierung ausgehend von natürlichen Glycin aufgebaut wurde. Die Aktivität der totalsynthetischen Naturstoffe gegenüber diversen Krebszelllinien, welche im Arbeitskreis von Prof. Müller untersucht wurde, liegt im niedrig-nanomolaren Bereich. Das vereinfachte Miuraenamid-Derivat mit dem nicht-modifizierten Glycin zeigt eine höhere Aktivität als der Naturstoff Miuraenamid A.

Ausgehend von diesen vereinfachten Vorläufer-Depsipeptiden konnte durch das Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung ein schneller Zugang zu weiteren Derivaten realisiert werden. Durch klassische Reaktionen wie Aldol- und Michael-Addition sowie einfache und allylische Alkylierung am *in situ* generierten Glycinenolat konnten regioselektiv eine Reihe von Substituenten am α -Kohlenstoff eingeführt werden. Dabei konnte die Aktivität im Vergleich zum Naturstoff nochmals verbessert werden, was durch SAR-Studien gezeigt wurde. Die Synthese eines Fluorophor-getaggten Derivats durch Aldol-Reaktion ermöglichte weitere biologische Evaluierung durch Fluoreszenz-Mikroskopie. Außerdem wurden auch der Einfluss der verschiedenen Halogene am Tyrosin sowie der Einfluss des Substitutionsmusters in vereinfachten Miuraenamid-Derivaten durch SAR-Studien untersucht.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Kenntnisstand | 5 |
| 2.1 | Myxobakterien | 5 |
| 2.1.1 | Vorkommen, Eigenschaften und Lebenszyclus | 5 |
| 2.2 | <i>Paraliomyxa miuraensis</i> und sekundäre Metabolite | 7 |
| 2.2.1 | Taxonomische Studien sowie Produktion und Isolierung der sekundären Metabolite | 7 |
| 2.2.2 | Strukturanalyse der Miuraenamide | 8 |
| 2.3 | Biologische Aktivität der Miuraenamide | 9 |
| 2.3.1 | Antimikrobielle Wirkung | 9 |
| 2.3.2 | Stabilisierung von F-Aktin | 9 |
| 2.4 | Strukturell verwandte Cyclopeptide | 11 |
| 2.4.1 | Strukturvergleich | 12 |
| 2.4.2 | Jasplakinolid | 14 |
| 2.4.3 | Geodiamolid | 22 |
| 2.4.4 | Chondramid | 25 |
| 2.5 | Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung | 32 |
| 2.5.1 | N-Alkylierung in cyclischen Peptiden | 33 |
| 2.5.2 | Modifizierung am α -Kohlenstoff in linearen und cyclischen Peptiden | 35 |
| 2.5.3 | Thionierung des Carbonyl-Sauerstoffs | 42 |
| 3 | Aufgabenstellung | 43 |
| 4 | Ergebnisse und Diskussion | 45 |
| 4.1 | Retrosynthetische Betrachtung | 45 |
| 4.2 | Synthese des Polyketidteils | 46 |
| 4.3 | Synthese der Tripeptide | 48 |
| 4.3.1 | Synthesevariante 1 | 48 |
| 4.3.2 | Synthesevariante 2 | 49 |
| 4.4 | Synthese der linearen Depsipeptide und der Cyclisierungsvorstufen | 51 |
| 4.5 | Makrolactamisierung der Boc-geschützten Vorstufe | 53 |
| 4.6 | Austausch der Schutzgruppe am N-Terminus | 54 |
| 4.6.1 | Makrolactamisierung der Fmoc-geschützten Vorstufe | 56 |
| 4.7 | Synthese des Makrocyclus mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil | 56 |
| 4.8 | Nachträgliche Peptid-Modifizierungen zur Synthese der unnatürlichen Aminosäure | 58 |
| 4.8.1 | Acylierungen am Dipeptid | 58 |

| | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.8.2 | Nachträgliche Peptid-Modifizierung am Tripeptid | 60 |
| 4.9 | Synthese von Miuraenamid A, D, und E | 61 |
| 4.9.1 | Aldol- und DMP-Reaktion am Makrocyclus | 61 |
| 4.9.2 | Enolethersynthese und Allyl-Entschützung | 63 |
| 4.10 | Synthese von Miuraenamid E - Derivaten | 65 |
| 4.10.1 | Synthese von iodiertem Miuraenamid E | 65 |
| 4.10.2 | Synthese von Miuraenamid E mit invertiertem Stereozentrum | 66 |
| 4.11 | Aldol-Reaktionen mit halogenierten Benzaldehyden | 67 |
| 4.12 | Synthese vereinfachter Miuraenamid-Derivate | 69 |
| 4.13 | Synthese eines Fluorophor-getaggten Derivats durch Aldol-Reaktion | 70 |
| 4.14 | Synthese weiterer Derivate durch Peptid-Modifizierung | 71 |
| 4.14.1 | Michael-Addition | 71 |
| 4.14.2 | Allylische Alkylierung | 74 |
| 4.14.3 | Einfache Alkylierungen | 75 |
| 4.15 | Biologische Evaluierung der Miuraenamide und der Derivate | 77 |
| 4.15.1 | Cytotoxizitätsstudien | 77 |
| 4.15.2 | Fluoreszenz-mikroskopische Studien | 87 |
| 5 | Experimenteller Teil | 90 |
| 5.1 | Allgemeine Angaben | 90 |
| 5.2 | Allgemeine Arbeitsvorschriften | 91 |
| 5.3 | Synthese der Verbindungen | 96 |
| 6 | Zusammenfassung | 240 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 246 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|--------|-------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------|
| A | Adenylierungsdomäne | ds | <i>diastereomer selectivity</i> |
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift | | |
| abs. | absolut | E | Epimerisierungsdomäne |
| ACP | Acyl-Carrier-Protein | EDC | 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid |
| Ala | Alanin | ee | <i>enantiomeric excess</i> |
| Äq. | Äquivalente | EE | Ethylacetat |
| AT | Acyltransferase | ER | Enoylreduktase |
| ATP | Adenosintriphosphat | <i>et al.</i> | <i>et alii</i> |
| | | | |
| Ber. | Berechnet | Fmoc | Fluorenylmethoxycarbonyl |
| Boc | <i>tert</i> -Butoxycarbonyl | | |
| BODIPY | Boron-Dipyrromethen | | |
| BOP-Cl | Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinchlorid | GC | Gaschromatographie |
| BuLi | Butyllithium | Gef. | Gefunden |
| | | ges. | gesättigt |
| | | Gly | Glycin |
| | | | |
| C | Kondensationsdomäne | h | Stunde |
| Cl | Chemische Ionisation | HOBt | 1-Hydroxybenzotriazol |
| | | HPLC | <i>High Performance Liquid Chromatography</i> |
| d. Th. | der Theorie | HRMS | <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en | HUVEC | <i>Human umbilical vein endothelial cell</i> |
| DC | Dünnschichtchromatographie | | |
| DCC | <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid | IC ₅₀ | <i>50 % Inhibitor Concentration</i> |
| de | <i>diastereomeric excess</i> | | |
| dest. | destilliert | | |
| DH | β -Hydroxydehydratase | | |
| DibalH | <i>Diisobutylaluminiumhydrid</i> | | |
| DIPA | <i>Diisopropylamin</i> | konz. | konzentriert |
| DIPEA | <i>Diisopropylethylamin</i> | KR | β -Ketoacylreduktase |
| DMAP | <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin | KS | β -Ketosynthase |
| DMF | Dimethylformamid | | |
| DMP | Dess-Martin-Periodinan | LAH | Lithiumaluminiumhydrid |
| DMPU | Dimethylpropylenharnstoff | LC-MS | <i>Liquid Chromatography- Mass Spectrometry</i> |
| DPPA | Diphenylphosphorylazid | | |
| dr | <i>diastereomeric ratio</i> | LDA | Lithiumdiisopropylamid |

| | | | |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| LHMDS | Lithiumhexamethyldisilazid | TBTU | O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl- uroniumtetrafluoroborat |
| M | molar | | |
| min | Minute | TE | Thioesterase-Domäne |
| MOM | Methyloxymethyl | <i>tert</i> | <i>tertiär</i> |
| MPLC | <i>Medium Pressure Liquid Chromatography</i> | TFA | Trifluoressigsäure |
| MT | Methyltransferase | THF | Tetrahydrofuran |
| | | Thr | Threonin |
| | | Trp | Tyrptophan |
| <i>n</i> | normal | Tyr | Tyrosin |
| NADH | Nicotinamidadenindinucleotid | | |
| nM | nanomolar | | |
| NMR | <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> | | |
| NOE | <i>Nuclear Overhauser Effect</i> | | |
| PCP | Peptidyl-Carrier-Protein | | |
| PE | Petrolether | | |
| PEP | Phosphorenoypyruvatsynthase | | |
| PFP | Pentafluorphenol | | |
| Phe | Pentafluorphenol | | |
| PMB | <i>para</i> -Methoxybenzyl | | |
| PyBOP | (Benzotriazol-1-yloxy)tri- pyrrolidinophosphonium- hexafluorophosphat | | |
| quant. | quantitativ | | |
| <i>rac</i> | racemisch | | |
| RCM | <i>Ring Closing Metathesis</i> | | |
| R _f | Retentionsfaktor | | |
| RP | <i>Reversed Phase</i> | | |
| RT | Raumtemperatur | | |
| SAR | <i>Structure-Activity-Relationship</i> | | |
| SG | Schutzgruppe | | |
| TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid | | |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl | | |
| TBSOTf | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat | | |

1 Einleitung

Ein sehr großer Teil der Medikamente zur Behandlung von Krebs oder Infektionskrankheiten sind entweder Naturstoffe oder aus der Natur abgeleitete Strukturen. Unter den vielfältigen Quellen dieser Verbindungen für die Wirkstoffentwicklung spielen Mikroorganismen seit vielen Jahren eine sehr große Rolle.^[1]

Untersuchungen mehrerer Arten von Myxobakterien zeigten, dass diese eine reiche und erfolgsversprechende Quelle an potentiell nützlichen Sekundärmetaboliten sind, welche biologische Aktivität besitzen, d.h. sie verfügen über antibakterielle, antifungische und/oder cytotoxische Eigenschaften. Die Gesellschaft für biotechnologische Forschung (GBF)^a in Braunschweig hat entscheidend dazu beigetragen, dass Myxobakterien mit so großem Erfolg als neue Naturstoffquelle erschlossen werden konnten.^[2] Die Wirkmechanismen ihrer sekundären Metabolite sind genauso vielfältig wie ihre Strukturen. Es gibt zahlreiche Myxobakterien-typische Grundstrukturen in vielfältig modifizierten Varianten. Solche Substanzen können u.a. Ideen für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente liefern. Allein über 10 % der Sekundärmetabolite interagieren mit dem Cytoskelett von eukaryotischen Zellen.^[3,4] Dieses besteht aus Mikrotubuli und Mikrofilamenten oder Aktinfilamenten. Diese hochpolymeren Proteinstrukturen sind u.a. wichtig für die Zellteilung, die Cytokinese.^[5] Substanzen, die z.B. das Polymerisationsverhalten stören, können eine Vermehrung von Krebszellen hemmen.

Epothilon (Ixempra[®])^b und Tubulysin haben das Mikrotubuli-Netzwerk als Target, während Rhizopodin und Chondramid auf Aktin wirken (*Abbildung 1.1*). Die Epothilone mit ähnlicher Wirkung wie Paclitaxel (Taxol[®]), werden vom Myxobakterium *Sorangium cellulosum* produziert und stabilisieren die Mikrotubuli, sie hemmen also die Tubulin-Depolymerisation wodurch es zum programmierten Zelltod, zur Apoptose, kommt. Sie sind von zentraler Bedeutung für eine Anwendung in der Krebstherapie, da sie auch eine cytotoxische Wirkung gegen Arzneimittel-resistente Tumorzelllinien zeigen.^[6] Tubulysin A wurde aus *Archangium gephyra* isoliert und schädigt das Mikrotubuli-Netzwerk von Zellen, da sie den Abbau fördern und somit den Zerfall der Mikrotubuli induzieren.^[7] Rhizopodin A aus *Myxococcus stipitatus* zeigt eine cytotoxische Inhibierung der Aktin-Polymerisierung, was ebenfalls zur Apoptose führt.^[8] Eine entgegengesetzte Wirkung zeigt Chondramid C, welches aus *Chondromyces crocatus* isoliert wurde. Es stabilisiert Aktinfasern und induziert eine Aktin-Polymerisation.^[9,10]

^a heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)

^b seit 2007 in den USA zugelassenes Epothilon-Analoga^[11]

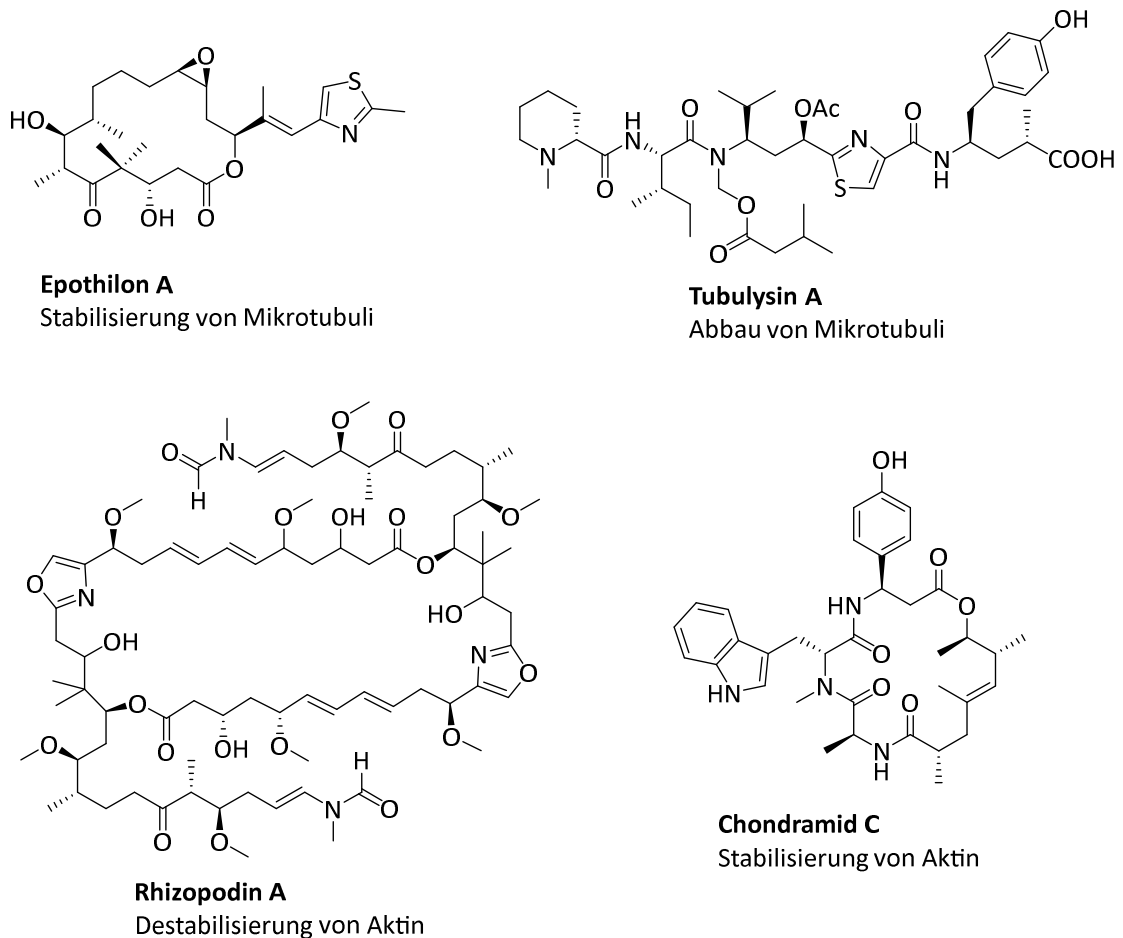


Abbildung 1.1 Ausgewählte Naturstoffe aus Myxobakterien mit Wirkung auf das Cytoskelett

Miuraenamid A hat ebenfalls Aktin als Target. Erste Untersuchungen wurden 2011 an HeLa-Zellen durchgeführt.^[12] Die Miuraenamide sind bioaktive Sekundärmetabolite des Myxobakterienstamms *Paraliomyxa miuraensis* (SMH-27-4). Dieses leicht halophile Myxobakterium wurde 2006 aus küstennahen Bodenproben in Miura Peninsula in Japan isoliert.^[13] Durch Fermentation des Myxobakteriums konnten M. Ojika *et al.* sechs Miuraenamide A bis F isolieren und ihre Struktur aufklären (*Abbildung 1.2*).^[14] Es handelt sich dabei um 19-gliedrige, makrocyclische Depsipeptide, welche aus einem Tripeptid und einem Polyketidteil aufgebaut sind. Strukturell betrachtet besitzen viele myxobakteriellen Naturstoffe ein Peptidteil und/oder ein Polyketidteil, oft mit unnatürlichen Aminosäuren. Sie sind die Endprodukte von mehrstufigen, komplexen Biosyntheseprozessen und werden von multifunktionalen Enzymkomplexen, den sogenannten Polyketidsynthasen (PKS) und nichtribosomalen Polypeptidsynthetasen (NRPS) zusammengesetzt.^[15] Der Peptidteil der Miuraenamide besteht aus natürlichem Alanin, unnatürlichem *N*-methyliertem und halogeniertem Tyrosin sowie aus einem unnatürlichen Dehydrophenylalanin mit β -Methoxyacrylateinheit. In den meisten Derivaten liegt der Enolether dieser unnatürlichen Aminosäure (*E*)-konfiguriert vor. Nur im Miuraenamid D taucht der (*Z*)-Enolether auf. Bei dem Polyketidteil handelt es sich um eine Hydroxycarbonsäure mit einem Stereozentrum sowie dreifach substituierter und (*E*)-konfigurierter

Doppelbindung als Strukturelement. Im Miuraenamid F kommt noch eine zusätzliche Hydroxygruppe in β -Position zur Carbonsäure hinzu.

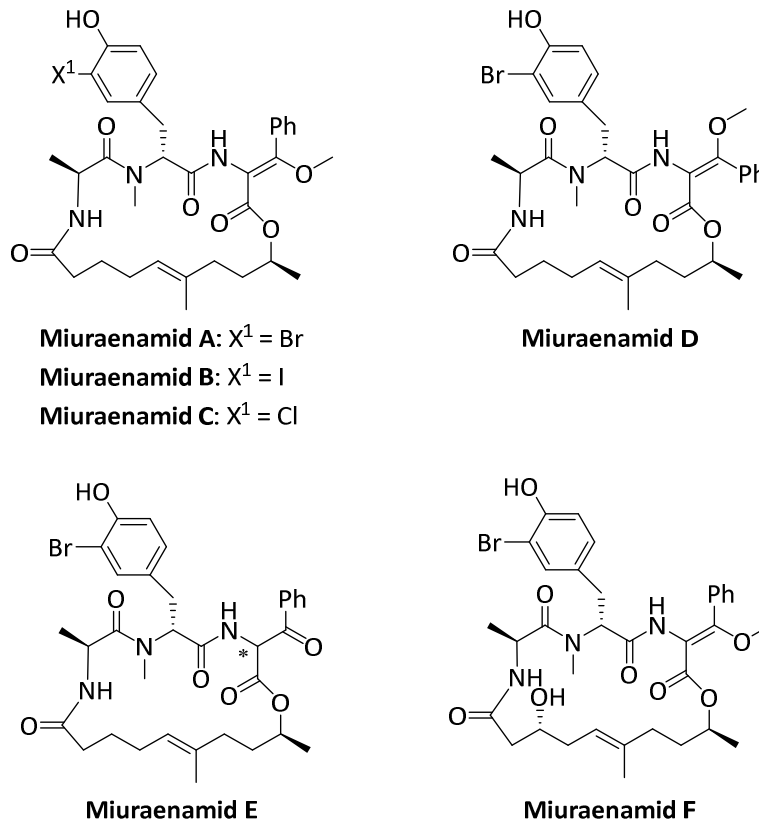


Abbildung 1.2 Struktur der Miuraenamide A–F

Die Miuraenamide zeigen antimikrobielle Aktivität gegenüber dem Pflanzenschädling *Phytophthora capsici*^[16], einem krankheitserregenden Pilz, und hemmen die NADH-Oxidase. Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung zeigen, dass neben der cyclischen Struktur die interessante β -Methoxyacrylateinheit für die inhibitorische Wirkung verantwortlich ist.^[13,14] Metabolite mit diesem Pharmakophor wie z.B. Strobilurin A^[17], Cystothiazol A^[18] und Haliangicin^[19,20] sind als antifungale Inhibitoren der Atmungskette bekannt (*Abbildung 1.3*).

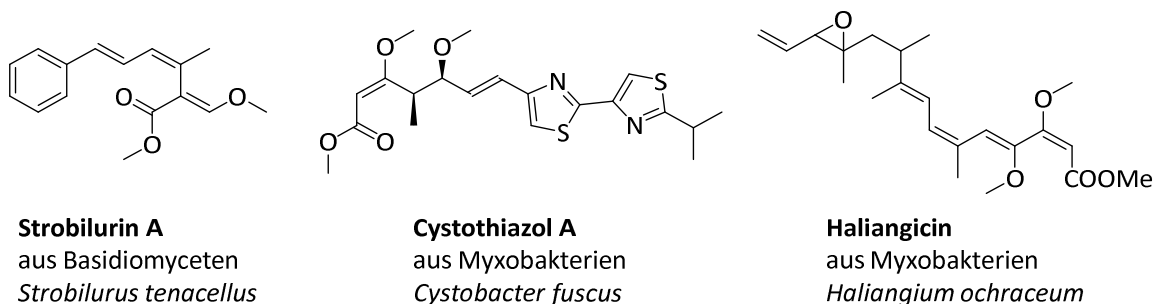
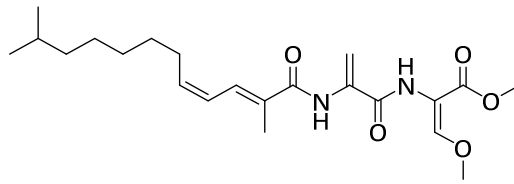


Abbildung 1.3 Ausgewählte Naturstoffe mit β -Methoxyacrylateinheit

Die Miuraenamide sind neben den Cyrmeninen (*Abbildung 1.4*) erst das zweite Beispiel für einen Sekundärmetaboliten mit α -Stickstoff-verknüpfter β -Methoxyacrylateinheit, der von

Einleitung

Bakterien produziert wird. Die Cyrmenine wurden aus den Myxobakterien *Cystobacter armeniaca* und *Archangium gephyra* isoliert und zeigen fast die gleiche antifungale Aktivität wie die Strobilurine.^[21]



Cyrmenin A

Abbildung 1.4 Natürlich vorkommender Naturstoff mit α -Stickstoff verknüpfter β -Methoxyacrylateinheit

2 Kenntnisstand

2.1 Myxobakterien

2.1.1 Vorkommen, Eigenschaften und Lebenszyklus

Myxobakterien sind in der Natur weit verbreitet. Sie kommen in allen Klimazonen vor, in allen Höhenlagen sowie in allen Vegetationsgürteln. Ihr bevorzugter Lebensraum ist Boden mit normalem pH-Wert und Salzgehalt, verrottetes Pflanzenmaterial, Dung und Baumrinde. Lange wurden Myxobakterien als terrestrische Bakterien betrachtet, aber es gibt auch marine Myxobakterien z.B. aus Bodenproben von der Küste. Marine Bakterien sind generell als Bakterien definiert, die in mariner Umgebung leben und Natrium-Ionen für ihr Wachstum benötigen, also salzliebend oder sogar salzabhängig sind. Außerdem brauchen sie auch eine höhere Konzentration an Magnesium-Ionen im Vergleich zu terrestrischen Stämmen.^[22,23,24]

Eine Besonderheit von myxobakteriellen Zellen ist, dass sie gleiten oder kriechen, wenn sie in Kontakt mit geeigneten Materialien wie z.B. Agar oder Glas kommen. Das Fortbewegen ist jedoch von dem Nährstoffangebot abhängig und kann durch nährstoffreiche Böden unterdrückt werden. Die Zellen von Myxobakterien sind stäbchenförmig und relativ groß, gewöhnlicherweise zwischen 0.7 und 1.0 μm breit und zwischen 3 und 10 μm lang und haben eine typische Gram-negative Zellwand. Es gibt zwei morphologische Typen. Die Zellen sind entweder schmal sowie flexibel mit spitz zulaufenden Enden oder sie sind zylindrisch und relativ steif mit runden Enden. Myxobakterien bilden unter Nährstoffmangel durch koordinierte Bewegung sogenannte Fruchtkörper, welche formspezifisch für die verschiedenen Gattungen sind. Sie können zwischen 10 und 1000 μm groß werden, bestehen aus bis zu 10^5 Zellen und sind mit dem bloßen Auge sichtbar. Die Fruchtkörper der Myxobakterien *Chondromyces crocatus* verfügen über lange, meist verzweigte dünne Stiele, die die Sporangien^c emporheben (Abbildung 2.1).^[25]

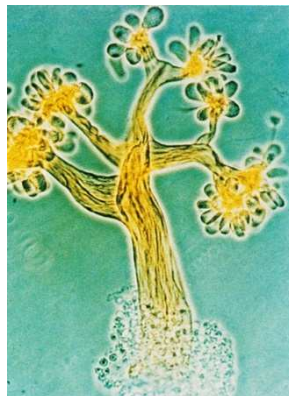


Abbildung 2.1 Fruchtkörper von *Chondromyces crocatus*^[26]

^c sporentragender Teil

Myxobakterien verfügen auch über ein multizelluläres, soziales Verhalten, ein hoch entwickeltes Kommunikationssystem sowie über einen sehr komplexen Lebenszyklus. D. Kaiser postulierte 2003 einen solchen Cyclus für *Myxococcus xanthus* (Abbildung 2.2). Während dem vegetativen Wachstum bilden die Myxobakterien einen multizellulären Schwarm, der sich kooperativ ernährt. Unter Nährstoffmangel initiieren sie einen komplexen Cyclus, wobei sie Zell-Kontakt-abhängige Signale (C-Signale) benutzen um ihre Bewegungen zu koordinieren. Die ersten organisierten Bewegungen sind Wellen aus Zellen. Wenn zwei Wellen in einem Bereich mit hoher Zelldichte aufeinandertreffen, dann bilden sich stationäre Zellaggregate. Diese Aggregate können verschwinden oder weiter wachsen und dann einen größeren Hügel bilden. Diese Fusion zweier Aggregate ist spontan und der Mechanismus bis heute noch nicht genau aufgeklärt. Die Zellen innerhalb der Hügel sind immer in Bewegung, um Zellkontakte herzustellen, wodurch C-Signale abgegeben werden, die die Sporenbildung auslösen. In den reifenden Fruchtkörpern findet eine zelluläre Morphogenese statt, also eine Umwandlung von vegetativen Zellen zu Dauerzellen, den sogenannten Myxosporen. Diese können in Schleim eingebettet sein oder sie sind von einer Hülle, einer Sporangiole, umgeben. Wenn Nährstoffe vorhanden sind, können die Myxosporen keimen, d.h. sie verlassen wieder die Sporangiolen und der vegetative Wachstumszyclus beginnt von vorne.^[27] Für diese morphogenetischen und physiologischen Abläufe sind ebenso wie für die Produktion von Sekundärmetaboliten komplexe Regulationsprozesse notwendig, die in der genomischen DNA kodiert sind. Hiermit lässt sich zum Teil auch die auffällige Genomgröße der Myxobakterien erklären.^[28]

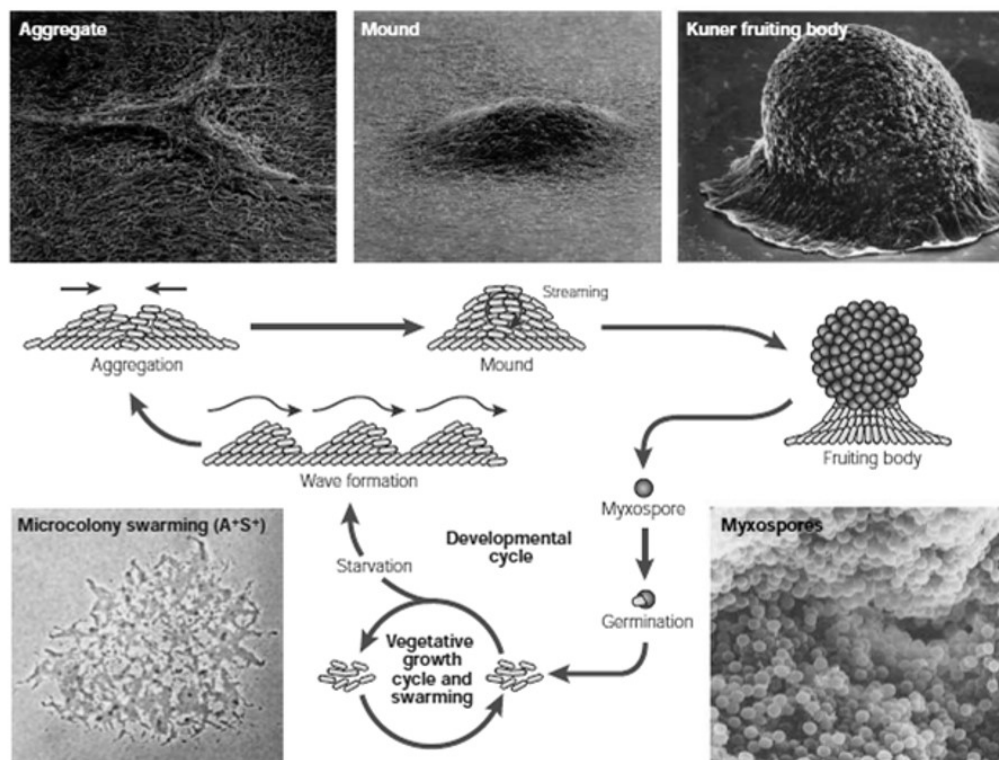


Abbildung 2.2 Lebenszyklus von Myxobakterium *Myxococcus xanthus*^[27]

Die Myxosporen zeigen eine erhöhte Resistenz gegen UV-Licht, Trockenheit, mechanische Belastung und erhöhte Temperaturen. Sie helfen dem Organismus ungünstige Umwelteinflüsse zu überleben und sie können im Labor im trockenen Zustand für viele Jahre gelagert werden, ohne ihre Lebensfähigkeit zu verlieren. Die Isolierung von Myxobakterien ist nicht sonderlich schwierig aber zeitintensiv und verlangt eine gewisse Erfahrung. Sie können auf Platten oder im flüssigen Medium kultiviert werden. Es gibt zwei Nahrungstypen. Die Mehrheit der Spezies ist bakteriolytisch, d.h. durch Ausscheidung von Enzymen werden andere Mikroorganismen, besonders Bakterien, aber auch Hefen, lysiert. Einige Spezies bauen auch Agar oder Cellulose ab.^[25]

2.2 *Paraliomyxa miuraensis* und sekundäre Metabolite

Die japanische Forschergruppe um Prof. M. Ojika entdeckte 2006 erstmals den Bakterienstamm *Paraliomyxa miuraensis* in küstennahen Bodenproben, gesammelt in einer Buschvegetation nahe des Strandes von Arai-Hama in Miura Peninsula, und publizierte die Isolierung und Charakterisierung dessen Sekundärmetabolite, Miuraenamid A und B.^[13] Zwei Jahre später gelang Ojika *et al.* die Isolierung weiterer vier Derivate.^[14]

2.2.1 Taxonomische Studien sowie Produktion und Isolierung der sekundären Metabolite

Der Bakterienstamm *Paraliomyxa miuraensis* SMH-27-4 zeigt ausgedehnte Koloniformationen auf Agarplatten und eine auffällige bakteriolytische Wirkung, was typische Merkmale von Myxobakterien sind. Der Stamm bildet jedoch keine Fruchtkörper, deren Form und Struktur ein wichtiges taxonomisches Merkmal sind. Deshalb wurde eine phylogenetische Analyse basierend auf 16S-rDNA-Sequenzen durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass der Stamm mit der Unterordnung *Sorangineae* verwandt ist und wurde deshalb neben der Gattung *Nannocystis*^[29] und den marinen Gattungen *Enhygromyxa*^[30] und *Plestiocystis*^[23] angeordnet. Die Homologie mit dem nächsten Verwandten ist mit 93.0 % zu *Nannocystis exedens* relativ gering. Der Stamm zeigt einen leichten Salzbedarf mit einer optimalen Salzkonzentration von 0.5 bis 1.0 % (w/v). Diese liegt unter den bisher berichteten Konzentrationen anderer mariner Myxobakterien. All diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Bakterienstamm ein neuartiges Taxon auf der Ebene der Gattungen darstellt.^[13]

Für die Fermentation des myxobakteriellen Stammes wurde dieser zuerst auf Agarplatten für 7-10 Tagen inkubiert. Anschließend wurde bei 27°C für 18 Tage auf einem Rotationsschüttler kultiviert, denn dieser Bakterienstamm zeigte im Vergleich zu anderen eine langsame Wachstumsrate. Insgesamt wurden 14 Liter Kulturmedium zur Extraktion und Isolierung verwendet. Nach Säulenchromatographie und Umkehrphasen-HPLC konnten 10.9 mg Miuraenamid A und 0.5 mg Miuraenamid B isoliert werden. Um auch die geringen Mengen der weiteren 4 Mitglieder der Miuraenamid-Familie isolieren zu können, mussten Ojika *et al.*

nochmals größere Mengen des Kulturmediums ansetzen und die jeweiligen Fraktionen vereinigen (insgesamt 33 L).^[13,14]

2.2.2 Strukturanalyse der Miuraenamide

Die Strukturanalyse wurde auf der Basis von Massen- und NMR-Spektroskopie sowie IR-Spektrometrie durchgeführt. Die ^1H -NMR-Spektren der Miuraenamid-Derivate A, B und C sind sehr ähnlich bis auf den Bereich der Signale der halogenierten Phenylgruppe. Und auch aus dem Ionisierungsmustern sowie aufgrund von Isotopenpeaks der HRMS-Analysen konnte herausgefunden werden, dass es sich um Kongenere handelt, bei denen im halogenierten Tyrosin jeweils die Halogene Chlor, Brom oder Iod vorkommen.

Das Derivat D, welches die gleiche Masse wie A besitzt, weist Verschiebungen im NMR-Spektrum auf, welche auf eine Isomerisierung der Doppelbindung des Enolethers zurückzuführen sind. Die vorliegende (*Z*)-Geometrie dieser Doppelbindung wurde durch NOE-Korrelationen bestätigt. Durch HRMS-Analyse wurde festgestellt, dass im Miuraenamide E eine CH_2 -Gruppe im Vergleich zum Derivat A fehlt. Durch NMR-Spektroskopie wurde herausgefunden, dass die Methylgruppe des Enolethers nicht vorhanden ist. Aussagekräftige neue Signale im ^{13}C -Spektrum zeigten, dass der Enolether durch eine Ketogruppe ersetzt ist. Ojika *et al.* vermuten, dass die Derivate D und E Artefakte der Isolierung darstellen könnten, welche sich durch Isomerisierung und Hydrolyse der Enolether-Einheit ergeben. Anhand von HRMS- sowie NMR-Daten konnte auch die Zusammensetzung und Struktur des letzten Derivats aufgeklärt werden. Es handelt sich beim Derivat F um eine im Polyketidteil hydroxylierte Variante, was sich durch Abweichungen im ^1H -NMR im Bereich des Polyketidteils zeigt. Die Konfiguration des C-Atoms wurde durch die modifizierte Mosher-Methode festgestellt. Dabei wird die Hydroxyfunktion jeweils mit beiden enantiomeren Formen des α -Methoxy- α -trifluormethyl-phenylethylsäurechlorids (MTPA-Cl) verestert und anschließend jeweils ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Durch Vergleich der Verschiebungen der Reste am stereogenen Zentrum und Berechnung der δ -Werte konnte nach den bekannten Prioritätsregeln eine (*R*)-Konfiguration bestimmt werden.^[31] Die absolute Konfiguration des Stereozentrum neben der Esterfunktion im Polyketidteil wurde ebenfalls durch die modifizierte Mosher-Methode bestimmt. Dazu wurde die Esterfunktion im Miuraenamide A mit 2 N NaOH-Lösung gespalten, wodurch die entsprechende lineare Hydroxycarbonsäure erhalten wurde. Diese wurde mit Trimethylsilyldiazomethan zum Methylester umgesetzt und anschließend die Hydroxyfunktion mit MTPA-Chlorid zum gewünschten Ester umgesetzt. Durch Bestimmung der Differenzen der chemischen Verschiebungen ergab sich eine (*S*)-Konfiguration. Um die absolute Konfiguration der zwei Aminosäuren im Tripeptid zu bestimmen, wurde die Marfey-Methode herangezogen. Miuraenamid A wurde mit konzentrierter HCl in einzelne Aminosäuren hydrolysiert und danach wurden diese mit L- oder D-1-Fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-Leucinamid (FDLA) umgesetzt. Anschließend wurde mit entsprechenden D- und L-Standardderivaten

mittels LC-MS-Analyse verglichen. So stellte sich heraus, dass es sich in Miuraenamid A um L-Alanin und D-N-Methyl-Tyrosin handelt.^[14]

2.3 Biologische Aktivität der Miuraenamide

2.3.1 Antimikrobielle Wirkung

Miuraenamid A zeigt eine selektive Inhibierung gegen *Phytophthora capsici*. Dieser Pflanzenschädling ist ein zerstörerischer Krankheitserreger von Gemüse wie z.B. Kürbissen, Kartoffeln, Paprika, Tomaten und Auberginen. In den letzten Jahren haben sich der Krankheitsbefall sowie das Ausmaß signifikant erhöht.^[16] Außerdem findet man moderate Inhibierung gegen andere Pilze und Hefen wie z.B. *Rhizopus oryzae* sowie *Candida rugosa*, aber keine biologische Aktivität gegen Bakterien.

Eine Studie zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung wurde mithilfe von Plattendiffusionstests durchgeführt. Die minimalen Hemmkonzentrationen der Miuraenamide A–F sowie einiger Derivate wurden für die Inhibierung von *Phytophthora capsici* bestimmt. Der Austausch der Halogenatome in α -Position zur Hydroxyfunktion des Tyrosins zeigt keinen Einfluss auf die antimykotische Wirkung. Bei allen drei Miuraenamid-Derivaten A–C wurde eine minimale Hemmkonzentration (MIC) von 25 ng (pro Platte) festgestellt. Wie schon zu Anfang erwähnt, ist die interessante (*E*)-konfigurierte β -Methoxyacrylateinheit ein bekanntes Pharmakophor und für die inhibitorische Wirkung verantwortlich. Dies wird besonders deutlich anhand der minimalen Dosis für das Derivat D mit dem (*Z*)-konfigurierten Enolether sowie für das Derivat E ohne β -Methoxyacrylateinheit. Schon ein Wechsel der Geometrie des Enolethers lässt die Hemmkonzentration direkt um den Faktor 40 ansteigen. Im Fall des Derivats E ist das Ausmaß noch stärker zu sehen. Die minimale Hemmkonzentration steigt um das 400-fache auf 10 μ g an. Die Lipophilie des Polyketidteils und die freie Phenolgruppe im Peptidteil scheinen ebenfalls wichtig für die Aktivität dieser Verbindungen zu sein. Denn die minimalen Hemmkonzentrationen liegen für Miuraenamid F und ein an der phenolischen Hydroxyfunktion acetyliertes Derivat von Miuraenamid A mit 0.13 und 5 μ g sehr hoch im Vergleich zu den aktiven Derivaten. Die linearen Derivate des Naturstoffs, welche zur Strukturaufklärung benutzt wurden, sind überhaupt nicht aktiv, obwohl sie die β -Methoxyacrylateinheit enthalten. Also spielt die makrocyclische Struktur ebenfalls eine bedeutende Rolle.^[14]

2.3.2 Stabilisierung von F-Aktin

Aktin ist eines der wichtigsten Cytoskelettproteine einer Muskelzelle. Die Entdeckung des Muskelproteins Aktin in Nichtmuskelzellen war ein großer Moment für die moderne Zellbiologie.^[5] Etwa 10 % des Gesamtproteins eines Fibroblasten^d besteht aus Aktin, wobei die

^d bewegliche Zelle, die im Bindegewebe vorkommt

Hälfte davon in polymerisierter Form als Filament vorliegt. Aktin ist an vielen Bewegungsabläufen der Zelle beteiligt. Es kann in der Zelle in löslicher monomerer Form als G-Aktin oder in polymerisierter, filamentöser Form als F-Aktin vorkommen. Jedes Molekül des G-Aktins ist mit einem Ca^{2+} -Ion und mit einem Molekül Adenosintriphosphat (ATP) assoziiert. Das Ca^{2+} -Ion stabilisiert die Proteinkonformation des G-Aktins und während der Polymerisation des G-Aktins zum F-Aktin wird das nicht kovalent gebundene ATP hydrolysiert. Die Polymerisation zum Aktinfilament führt zu zwei helixförmigen Aktinsträngen mit einem Durchmesser von 5 bis 7 nm, die umeinander gewunden sind. Diese Aktinfilamente können sich im Cytoplasma auch zu höher geordneten Filamentnetzwerken zusammenschließen. Es sind viele verschiedene Proteine bekannt, die an Aktin binden und dadurch zur Quervernetzung und Bündelung der einzelnen Filamente führen. Diese Fülle an Aktin-assoziierten Proteinen zeigt, dass der Übergang von der löslichen Form zum hochorganisierten Netzwerk einer komplexen Regulation unterliegt. Das Netzwerk der Aktinfilamente dient der Zelle als Stützstruktur und ist für die Beweglichkeit, die Phagozytose^e und die Cytokinese von großer Bedeutung.^[5] Naturstoffe, die mit dem dynamischen Auf- und Abbau von Aktin wechselwirken, können durch Einflussnahme auf die Cytokinese die Vermehrung von (Krebs)Zellen hemmen und stehen deshalb als mögliche Wirkstoffe gegen Krebs derzeit im Mittelpunkt der Forschung. Ein potentieller Naturstoff für solche Untersuchungen zur Wirkstoffentwicklung wäre Miuraenamid, welches eine Wechselwirkung mit Aktin zeigt. Eine japanische Forschergruppe konnte 2011 erstmals zeigen, dass auch Miuraenamid A, wie beispielsweise Jasplakinolid, Aktinfilamente stabilisiert. Sie führten eine Versuchsreihe an HeLa-Zellen durch, wobei sie eine automatisierte *High-content*-Bildanalyse verwendeten. Sie stellten dabei fest, dass Miuraenamid nach einer Inkubationszeit von 1 h ein Hervorstehen des Zellkerns durch eine bis zu 70 %ige Abnahme des Zellplasmas sowie die Bildung von Aktinaggregaten verursacht, was von der Aktin-stabilisierenden Eigenschaft ausgelöst wurde (*Abbildung 2.3*). Als Vergleich diente Jasplakinolid, welches für seine Aktin-stabilisierende Wirkung bekannt ist^[32] und vergleichbare Veränderungen der Zelle zeigte.^[12]

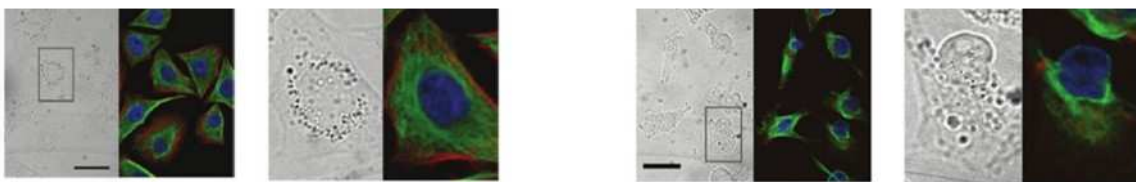


Abbildung 2.3 Hellfeld- und Fluoreszenzmikroskopie der HeLa-Zellen behandelt mit DMSO (links) und Miuraenamid A (rechts); blau = DNA, grün = Mikrotubuli, rot = Aktinfilamente^[12]

^e Aufnahme fester Stoffe in die Zelle

Um die Stabilisierung von Miuraenamid A gegenüber Aktin weiter zu bestätigen, wurden noch Aktin-Polymerisations- und Depolymerisationsexperimente *in vitro* durchgeführt (*Abbildung 2.4*). In Anwesenheit von Miuraenamid A steigerte sich die Polymerisation von Pyren-gelabeltem G-Aktin in Abhängigkeit von der Konzentration. Außerdem inhibierte Miuraenamid A die Depolymerisation von F-Aktin. Diese Ergebnisse unterstützen die Schlussfolgerung, dass Miuraenamid A über Aktin als Target verfügt und dessen Filamente stabilisiert.^[12]

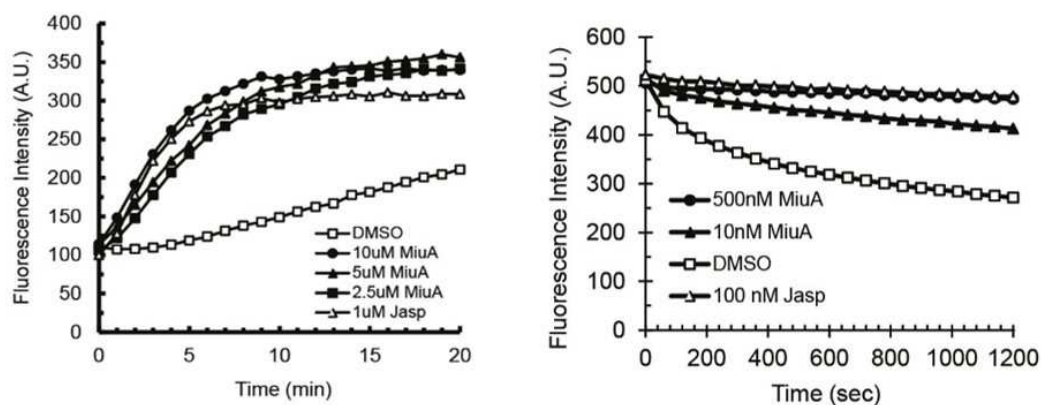


Abbildung 2.4 Effekte von Miuraenamid A auf die Aktin-Polymerisation *in vitro* (links), Effekte von Miuraenamid A auf die Aktin-Depolymerisation *in vitro* (rechts); Jaspamid als Vergleich^[12]

2.4 Strukturell verwandte Cyclodepsipeptide

Es gibt einige Cyclodepsipeptide wie z.B. Jasplakinolid^[33], Geodiamolid^[34], Dolicolid^[35], Chondramid^[36], Neosiphoniamolid^[37], Seragamid^[38] sowie Pipestelid^[39], die mit Miuraenamid strukturell eng verwandt sind (*Abbildung 2.5*). Allen gemeinsam ist der Strukturaufbau aus Peptid- und Polyketidteil. Die meisten der aufgezählten Verbindungen stammen aus marinen Organismen, genauer gesagt Schwämmen^[40] und wurden über die letzten 30 Jahre isoliert sowie charakterisiert. Nur das verwandte Chondramid ist hingegen ein Sekundärmetabolit eines terrestrischen Myxobakteriums. Die japanische Forschergruppe um Prof. Ojika, welche Miuraenamid isoliert hat, vermutet, dass die wahren Produzenten dieser Metabolite unbekannte halophile Myxobakterien und/oder verwandte Mikroorganismen sein könnten.^[14]

Es besteht nach wie vor ein großes Interesse an makrocyclischen Depsipeptiden, da sie über eine Vielzahl von biologischen Aktivitäten sowie faszinierenden Wirkmechanismen verfügen und attraktive Leitstrukturen darstellen. Ihre biologische Wirkung reicht von cytotoxisch über antibiotisch sowie antifungal nach anti-inflammatorisch und immun-suppressiv.^[41] In den folgenden Abschnitten soll näher auf die Struktur, Isolierung, biologische Aktivität sowie die Totalsynthese der verwandten Cyclodepsipeptide eingegangen werden.

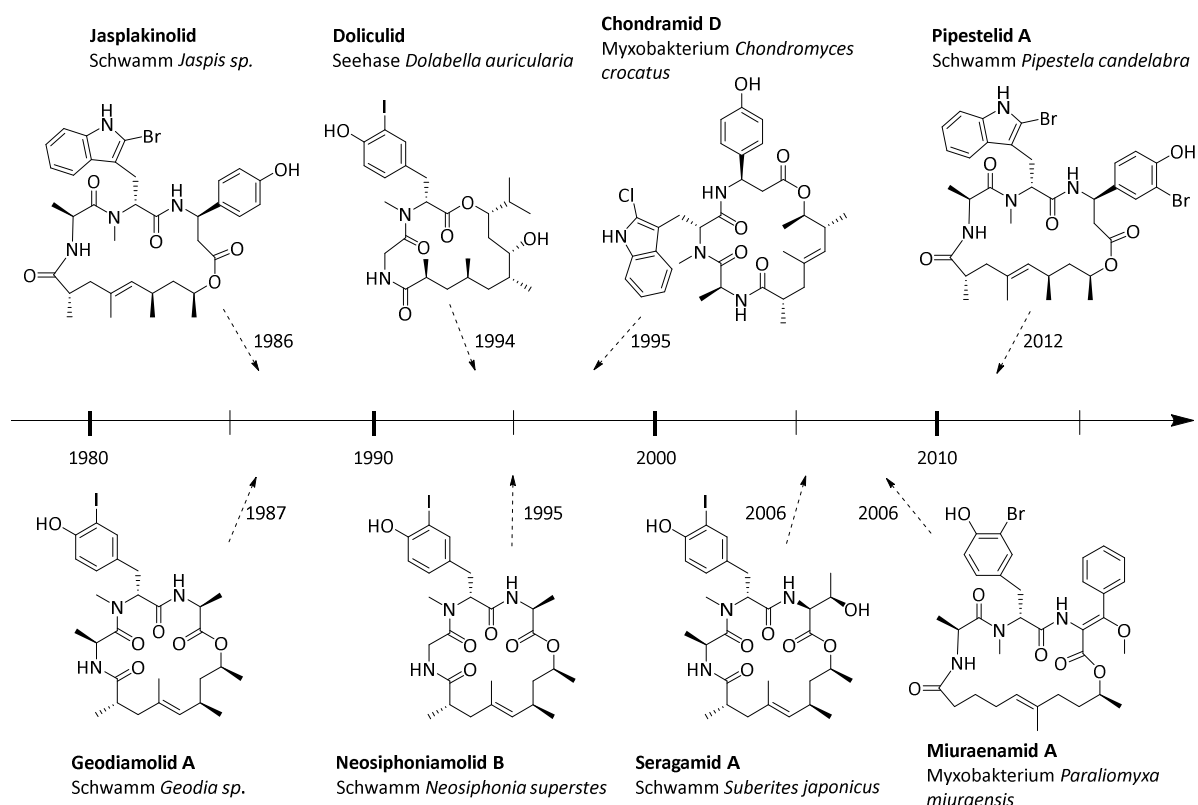


Abbildung 2.5 Zu Miuraenamid verwandte, ausgewählte Cyclodepsipeptide sortiert nach ihrer Entdeckung

2.4.1 Strukturvergleich

Die ausgewählten Naturstoffe sind alle cyclische Depsipeptide, welche aus einem Peptidteil und einem Polyketidteil bestehen. Die Ringgröße variiert zwischen 18 und 19 Gliedern, wobei Dolicolid aufgrund des Fehlens einer Aminosäure als 16-gliedriger Cyclus eine Ausnahme darstellt (Tabelle 2.1). Die meisten der oben dargestellten Verbindungen verfügen über insgesamt 6 Stereozentren. Leichte Abweichungen zeigen hier Neosiphoniamolid und Seragamid.

Tabelle 2.1 Strukturvergleich ausgewählter Cyclodepsipeptide

| Eintrag | Verbindung | Ringgröße | Polyketidlänge | Stereozentren | Aminosäuren |
|---------|------------------|-----------|----------------|---------------|------------------------------------|
| 1 | Jasplakinolid | 19 | 8 | 6 | Ala, Br-N-Me-Trp, β -Tyr |
| 2 | Chondramid | 18 | 7 | 6 | Ala, Cl-N-Me-Trp, β -Tyr |
| 3 | Pipestelid | 19 | 8 | 6 | Ala, Br-N-Me-Trp, Br- β -Tyr |
| 4 | Geodiamolid | 18 | 8 | 6 | Ala, I-N-Me-Tyr, Ala |
| 5 | Neosiphoniamolid | 18 | 8 | 5 | Gly, I-N-Me-Tyr, Ala |
| 6 | Dolicolid | 16 | 9 | 6 | Gly, I-N-Me-Tyr |
| 7 | Seragamid | 18 | 8 | 7 | Ala, I-N-Me-Tyr, Thr |
| 8 | Miuraenamid | 19 | 9 | 3 | Ala, Br-N-Me-Tyr, OMe-Dehydro-Phe |

Neosiphoniamolid verfügt nur über 5 Stereozentren, da am *N*-Terminus Glycin als erste Aminosäure eingebaut ist und Seragamid besitzt 7 Stereozentren, da am *C*-Terminus an letzter Position ein Threonin mit 2 Stereozentren vorhanden ist. Miuraenamid nimmt hier eine Sonderstellung ein, da es nur über 3 Stereozentren verfügt. Neben den zwei Stereozentren in den Aminosäuren Alanin und Tyrosin, gibt es nur noch ein Stereozentrum im Polyketidteil. Dies ist natürlich eine erhebliche Erleichterung hinsichtlich des Syntheseaufwands und könnte deshalb eine vorteilhafte Rolle bezüglich der Wirkstoffentwicklung spielen.

Alle Depsipeptide, außer Dolicolid, enthalten ein Tripeptid, das am *C*-Terminus mit einer Hydroxyfunktion des Polyketidteils zum Ester verbunden ist und in allen Fällen handelt es sich dabei um einen sekundären Alkohol. Der *N*-Terminus der Tripeptideinheit wird in allen Fällen von der sterisch wenig anspruchsvollen Aminosäure Glycin oder (*S*)-Alanin gebildet. Danach folgt eine aromatische, *N*-methylierte und halogenierte (*R*)-Aminosäure an zweiter Position. In den meisten Fällen ist das Tryptophan oder Tyrosin mit den Halogenen Iod, Brom oder Chlor substituiert. Meist kommen mehrere Kongenere innerhalb einer Familie vor. Die *C*-terminale Aminosäure zeigt die größte Unregelmäßigkeit. An dieser Position taucht eine enorme Variationsbreite auf. In Jasplakinolid, Chondramid und Pipestelid findet man an letzter Position ein β -Tyrosin, während Geodiamolid und Neosiphoniamolid über ein Alanin verfügen. Im Seragamid findet man Threonin und im Miuraenamid unnatürliches Methoxy-substituiertes Dehydrophenylalanin. Im Depsipeptid Dolicolid fehlt diese Aminosäure komplett. Diese natürlich vorkommende Variationsmöglichkeit am *C*-Terminus passt äußerst gut zu dem von uns geplanten Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung. Denn durch Einbau des Glycins verfügt man am Ende der Synthese über eine variable Position am *C*-Terminus und kann so eine große Palette an Substituenten einführen, welche an dieser Position hinsichtlich der Aktivität toleriert werden sollten, was wiederum durch Studien zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung untersucht werden soll.

In der Polyketideinheit treten verschiedene strukturelle Varianten auf. Betrachtet man vereinfacht die Polyketidlänge als die Anzahl der *C*-Atome, die sich innerhalb des Ringes befinden, so sind die Polyketideinheiten meist 8 oder 9 *C*-Atome lang. Im Chondramid fehlt eine Methylengruppe in der Polyketideinheit, weshalb diese nur aus 7 *C*-Atomen besteht. Die Position der dreifach substituierten Doppelbindung des Miuraenamids befindet sich am *C*-5 (*Abbildung 2.6*) und ist im Vergleich zu den anderen verwandten Cyclodepsipeptiden formal um eine Einheit verschoben.

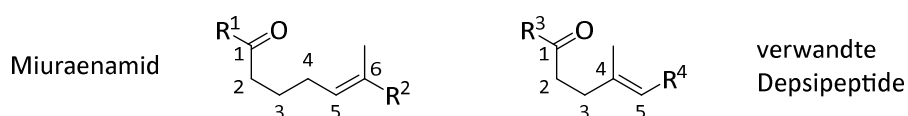


Abbildung 2.6 Position der dreifach substituierten Doppelbindung in Miuraenamid und verwandten Cyclodepsipeptiden

Dies kann wahrscheinlich auf das Fehlen der Methylgruppe an C-4 im Miuraenamid zurückgeführt werden, weshalb die Doppelbindung zur Methylgruppe an C-6 aufgrund höherer Substitution günstiger ist. Im Dolicolid kommt keine dreifach substituierte Doppelbindung vor. Die Verzweigung im Polyketidteil, also die Substitution durch Methylgruppen variiert ebenfalls. In den meisten Fällen kommen 4 Methylgruppen in der Polyketideinheit vor, im Dolicolid sind es nur 3 und im Miuraenamid nur 2. Eine Gemeinsamkeit der verschiedenen Polyketideinheiten gibt es jedoch. Sie dienen zur Stabilisierung der Konformation und können als Abstandhalter angesehen werden. Trotz aller Variationen im Peptid- als auch im Polyketidteil ist die biologische Wirkung dieser cyclischen Depsipeptide mehr oder weniger ähnlich.

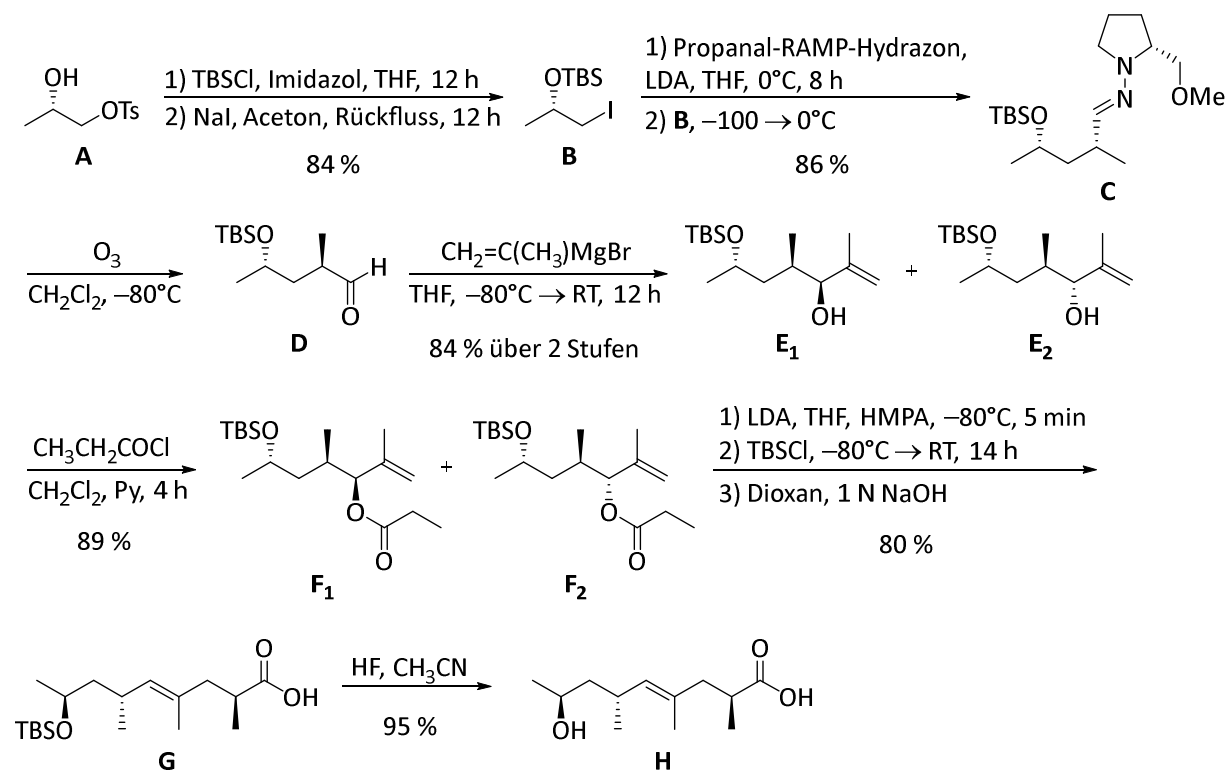
2.4.2 Jasplakinolid

Jasplakinolid oder auch Jaspamid ist das erste Cyclodepsipeptid, das 1986 aus dem marinen Schwamm *Jaspis splendens* unabhängig voneinander von zwei Forschergruppen isoliert wurde.^[42,43] Später wurde es auch in anderen Schwämmen wie *Auletta sp.*^[44], *Hemiassterella minor*^[45], und *Cymbastela sp.*^[46] gefunden. Jaspamid verfügt über ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten und mit diesem Cyclodepsipeptid wurden bei weitem die meisten biologischen Studien durchgeführt.

Crews *et al.* berichteten über eine selektive antifungale Aktivität gegenüber *Candida albicans* und über eine anthelminthische Wirkung.^[42] 1988 führten Matthews *et al.* *in vivo*-Studien zur antifungalen Wirkung von Jaspamid durch und stellten fest, dass Jaspamid zu toxisch ist für eine Entwicklung.^[47] Außerdem fanden Zabriskie *et al.* eine potente insektizide Aktivität gegenüber Nachtfaltern der Art *Heliothis virescens*^[43], welche als Schädlinge von Tabakpflanzen bekannt sind.^[48] 1992 untersuchten Emerman *et al.* das Potential von Jaspamid in der Behandlung von Brustkrebs. Sie konnten zuvor zeigen, dass Jaspamid *in vitro* cytotoxisch im Leukämie-Assay (L1210) wirkt. Ihre Ergebnisse waren sehr vielversprechend, da Jaspamid auch cytotoxische Aktivität gegenüber den Brustkrebszellen MCF-7 Ad^r und MDA-A1^r besitzt, welche gegen viele Wirkstoffe Resistenz zeigen.^[49] Durch *in vitro*-Untersuchungen wurde herausgefunden, dass Jaspamid die Aktin-Polymerisation induziert und schon vorhandene Aktin-Mikrofilamente stabilisiert.^[50] 1995 berichteten Senderowicz *et al.* über die antiproliferative Wirkung von Jaspamid gegen menschliche Prostata-Krebszelllinien. Die Inhibierung wurde von auffallenden morphologischen Änderungen wie mehrkernige Zellen und Störungen im Aktin-Cytoskelett begleitet.^[51] Ohtomo *et al.* konnten 2002 zeigen, dass Jaspamid auch Antimalaria-Wirkung besitzt. Es verringert *in vitro* deutlich das Wachstum von Parasiten der Kultur von *Plasmodium falciparum*, der Krankheitserreger der Malaria.^[52] Es gibt noch eine Vielzahl an Veröffentlichungen, in denen die Effekte von Jaspamid auf Aktin unter verschiedenen Aspekten untersucht wurden. Später konnten auch weitere Jaspamid-Derivate aus *Jaspis splendens* isoliert werden.^[53,54]

Aufgrund der interessanten biologischen Wirkung von Jaspamid haben sich zahlreiche Forschergruppen mit der Totalsynthese des Wirkstoffs beschäftigt.^[55] Zur Synthese des Polyketidteils wurden im Allgemeinen drei sehr interessante, synthetische Ansätze entwickelt. Zum einen handelt es sich dabei um die Ireland-Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt, zum anderen wurde häufig auf eine stereoselektive Synthese unter Verwendung von Evans-Auxiliaren zurückgegriffen. Außerdem wurde noch eine Kupfer-katalysierte 1,2-Metallat-Umlagerung von Enoether-Intermediaten entwickelt.

Schmidt *et al.* berichteten 1988 die erste stereoselektive Synthese des Polyketidteils mithilfe einer diastereoselektiven Alkylierung und der Ireland-Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt (*Schema 2.1*).^[56] Ausgehend vom chiralen Tosylat **A** wurde der Alkohol mit TBS-Chlorid geschützt und anschließend die Tosylatgruppe durch Iod substituiert. Das gewünschte Iodpropan-Derivat **B** wurde mit guter Ausbeute erhalten und gleich mit dem entsprechenden Hydrazon in einer diastereoselektiven Alkylierung nach Enders umgesetzt, wodurch das gewünschte Produkt **C** mit 86 % Ausbeute und 90 % de erhalten wurde. Durch MPLC-Aufreinigung konnte die optische Reinheit auf 98 % de verbessert werden.

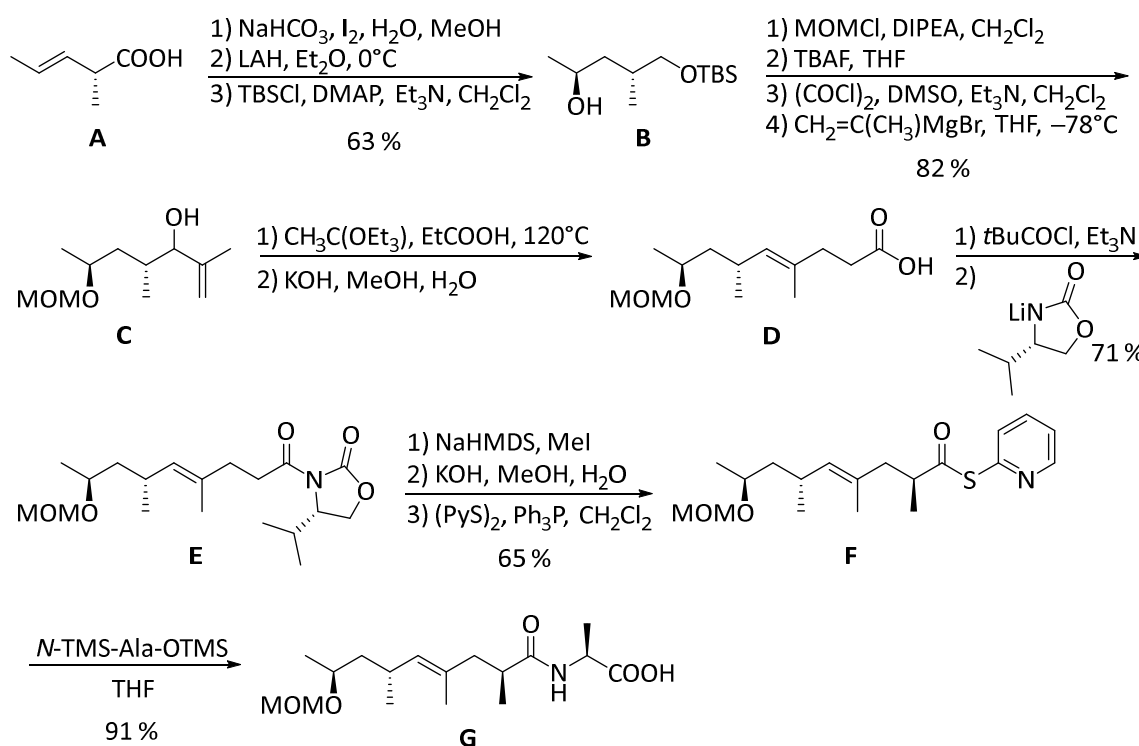


Schema 2.1 Stereoselektive Synthese des Polyketidteils *via* Ireland-Claisen-Umlagerung von Schmidt *et al.*^[56]

Spaltung des Hydrazons mit Ozon führt zum Aldehyd **D**, welcher mit Isopropenylmagnesiumbromid umgesetzt wurde. Die diastereomeren Alkohole **E**₁ und **E**₂ wurden im Verhältnis 68:32 mit 84 % Ausbeute isoliert. Reaktion dieser Alkohole mit Propionylchlorid lieferte die gewünschten Ester **F**₁ und **F**₂ mit sehr guter Ausbeute. Der 1,4-Chiralitätstransfer

via Ireland-Claisen-Umlagerung des (*Z*)-Silylketenacetals aus **F**₁ oder des (*E*)-Silylketenacetals aus **F**₂ führt zum *trans*-konfigurierten Olefin **G** als Hauptprodukt.^[56]

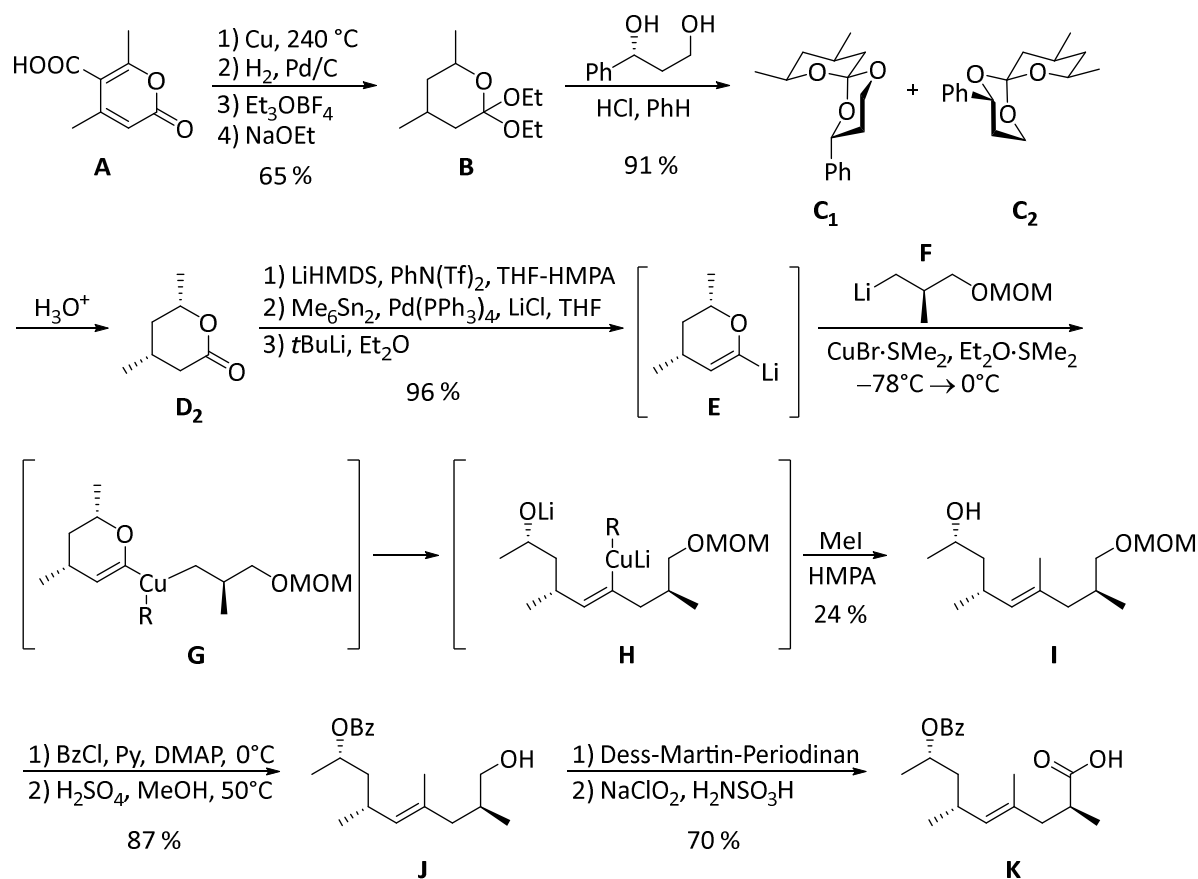
Grieco *et al.* entwickelten 1988 ausgehend von der chiralen Carbonsäure **A** eine enantio-selektive Synthese der Polyketideinheit *via* Evans-Auxiliar (Schema 2.2).^[57] Eine Iodlactonisierung von **A**, gefolgt von einer Reduktion mit LAH und anschließender Schützung des primären Alkohols als TBS-Ether lieferte den Alkohol **B** mit 63 % Ausbeute. Umwandlung des sekundären Alkohols in einen MOM-Ether, gefolgt von einer Silyl-Entschützung mit TBAF und anschließende Swern-Oxidation ergab den Aldehyd, welcher direkt mit Isopropenylmagnesiumbromid zum Allylalkohol **C** umgesetzt wurde. Durch Johnson-Claisen-Umlagerung des Allylalkohols wurde der entsprechende Ethylester erhalten, welcher direkt verseift und zum Acyloxazolidin **E** umgesetzt wurde. Nach der diastereoselektiven Alkylierung des Natriumenolats mit Methyljodid wurde das chirale Auxiliar mit KOH entfernt und anschließend die entsprechende Säure in den Pyridinthiolester **F** umgewandelt. Der so erhaltene aktivierte Ester konnte mit *N*-TMS-Ala-OTMS zum gewünschten Amid **G** umgesetzt werden.^[57]



Schema 2.2 Diastereoselektive Synthese der Polyketideinheit *via* Evans-Auxiliar-gesteuerter Alkylierung nach Grieco *et al.*^[57]

Der Schlüsselschritt zur Polyketidsynthese von Kocienski *et al.* beruht auf einer Kupfer-katalysierten 1,2-Metallat-Umlagerung von Enolether-Intermediaten (Schema 2.3).^[58] Durch Decarboxylierung der Cumalinsäure **A** und anschließende katalytische Hydrierung wurde das racemische Lacton **D** erhalten, welches mit einer Gesamtausbeute von 65 % zum Ortholacton **B** umgesetzt wurde. Durch Reaktion des Ortholactons **B** mit dem entsprechenden Diol wurde

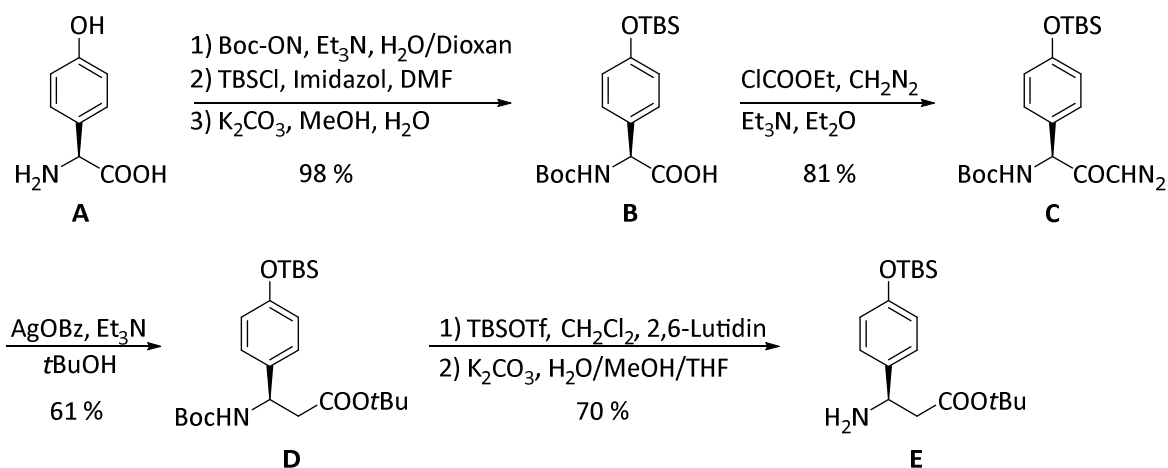
eine 1:1-Mischung der zwei spirocyclischen Ortholactone **C**₁ und **C**₂ erhalten, welche leicht durch Kieselgelchromatographie getrennt werden konnten. Hydrolyse des Ortholactons **C**₂ lieferte das Enantiomer **D**₂. Das metallierte Dihydropyran **E** wurde in 3 Stufen *via* Enoltriflat-Bildung, Pd-katalysierter Kupplung des Enoltriflats mit Hexamethyldistannan und anschließender Umsetzung des resultierenden Stannans mit *tert*-BuLi hergestellt. Reaktion des metallierten Dihydropyrans **E** mit 2 Äquivalenten des Homocuprats, hergestellt aus **F**, führte zum *Higher-order*-Cuprat **G**, welches das Alkenylcuprat **H** *via* 1,2-Metallat-Umlagerung lieferte. Weitere Reaktion mit Methyljodid führte zur gewünschten dreifach substituierten Doppelbindung als einziges Isomer **I** mit einer Gesamtausbeute von 24 %. Schützung des sekundären Alkohols mit Benzoylchlorid und Entfernung der MOM-Schutzgruppe ergab den primären Alkohol **J** mit 87 % Ausbeute. Anschließende Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd und anschließende Oxidation zur Säure mit Natriumchlorit lieferte den gewünschten Polyketidteil **K** mit 70 % Ausbeute.^[58]



Schema 2.3 Polyketidsynthese *via* Kupfer-katalysierter 1,2-Mellat-Umlagerung von metallierten Enolether-Intermediaten^[58]

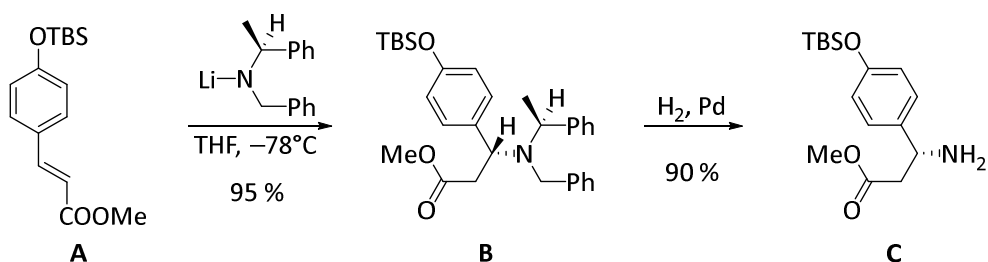
Für die Synthese der unnatürlichen Aminosäure (*R*)- β -Tyrosin verwendeten Grieco *et al.* als Schlüsselschritt eine Arndt-Eistert-Homologisierung (Schema 2.4).^[57] Ausgehend von (*S*)-Hydroxyphenylglycin **A** wurden zuerst eine Boc-Schützung sowie eine Silyl-Schützung durchgeführt, um das Derivat **B** mit 98 % Ausbeute zu erhalten. Über das gemischte Anhydrid wurde

mit Diazomethan das entsprechende Diazoketon **C** generiert. Dies konnte ebenfalls mit einer guten Ausbeute von 81 % isoliert werden. Silber-katalysiert wurde das entsprechende Keten hergestellt und mit *tert*-Butanol abgefangen. Auf diese Weise erhält man die gewünschte β -Aminosäure **D** als Ester mit 61 % Ausbeute. Im letzten Schritt wurde die Boc-Schutzgruppe mit 70 % Ausbeute entfernt, wodurch das Amin **E** erhalten wurde.^[57]



Schema 2.4 Synthese von (*R*)- β -Tyrosin via Wolff-Umlagerung des Diazoketons^[57]

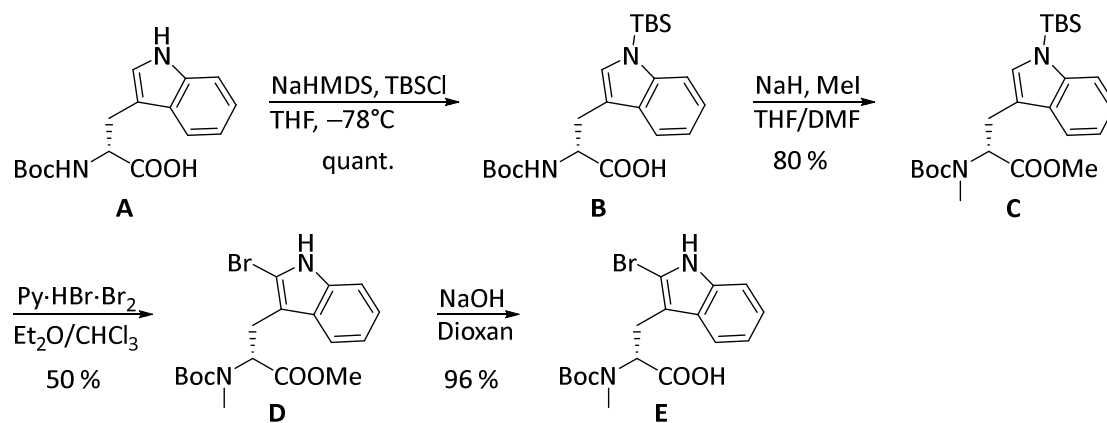
Kocienski *et al.* entwickelten eine noch kürzere, dreistufige Synthesesequenz, welche wahrscheinlich die effizienteste und ökonomischste Synthese für β -Tyrosin-Derivate darstellt (*Schema 2.5*).^[58] Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Hydroxyzimtsäuremethylester wurde zuerst die Alkoholfunktion als TBS-Ether geschützt, wodurch das Derivat **A** erhalten wurde. Um die asymmetrisch konjugierte Aminierung zu realisieren, wurde dieser Ester **A** bei -78°C zu einer Lösung von Lithium-(*S*)-*N*-Benzyl-1-phenylethanamid gegeben. Das tertiäre Amin **B** konnte mit 95 % Ausbeute und $> 95\%$ de erhalten werden. Eine anschließende Pd-katalysierte Hydrierung der *N*-Benzyl- und *N*-Phenethyl-Gruppe lieferte das gewünschte Amin **C** mit 90 % Ausbeute.^[58]



Schema 2.5 Synthese von (*R*)- β -Tyrosin via asymmetrisch konjugierter Aminierung^[58]

Die Synthese von (*R*)-*N*-Methyl-2-bromtryptophan wurde von Grieco *et al.* ausgehend von (*R*)-Boc-Tryptophan **A** gestartet (*Schema 2.6*).^[57] Im ersten Schritt wurde der Indol-Stickstoff mit einer TBS-Schutzgruppe versehen. Das entsprechende Produkt **B** konnte quantitativ erhalten werden. Anschließende Umsetzung mit Methyljodid in einer THF/DMF-

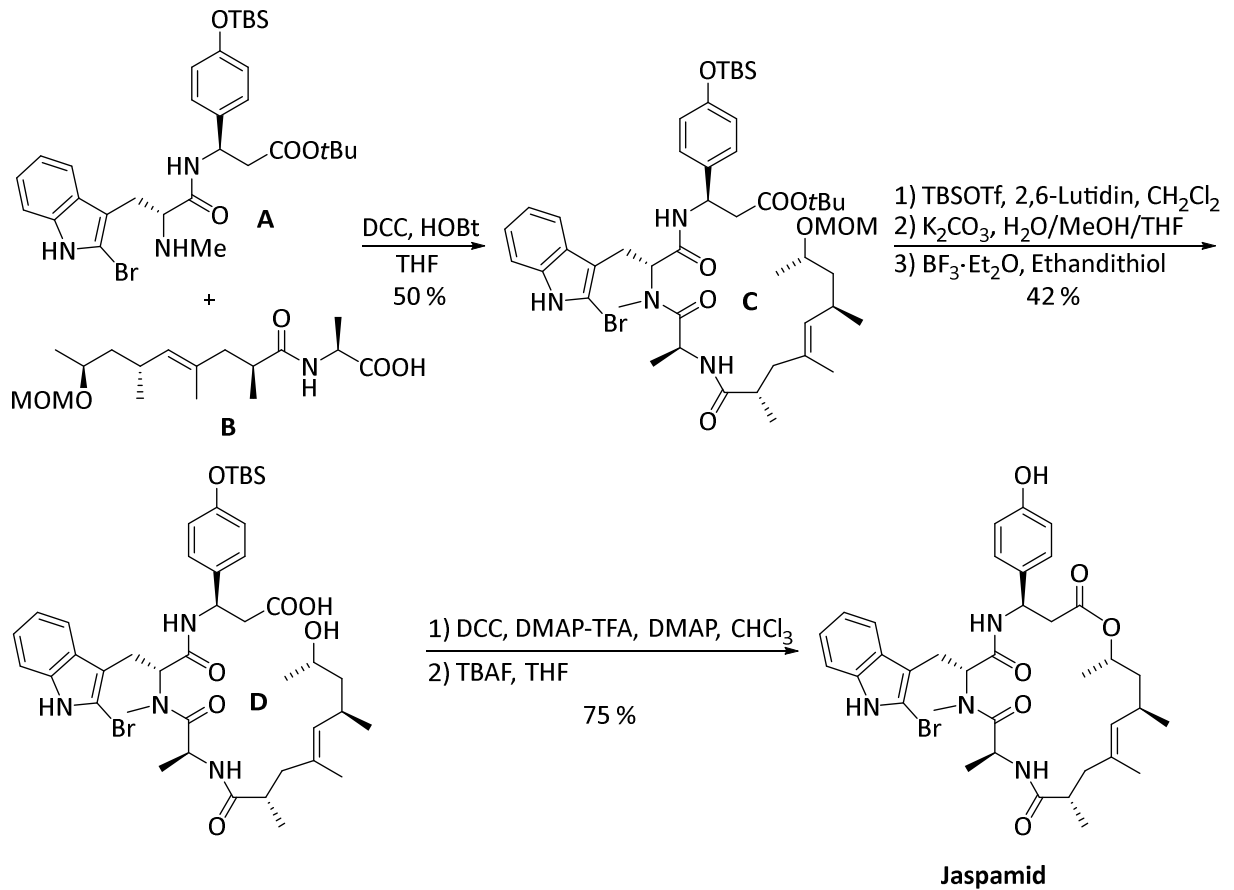
Mischung führte zur gleichzeitigen *N*- und *O*-Methylierung, wodurch der Ester **C** mit 80 % Ausbeute erhalten werden konnte. Die Bromierung wurde mit Pyridiniumbromidperbromid in einer Et₂O/CHCl₃-Mischung durchgeführt. Das bromierte und gleichzeitig TBS-entschützte Derivat **D** konnte mit 50 % Ausbeute isoliert werden. Die Säure **E** wurde schließlich durch Verseifung mit Natronlauge mit einer sehr guten Ausbeute von 96 % erhalten.^[57]



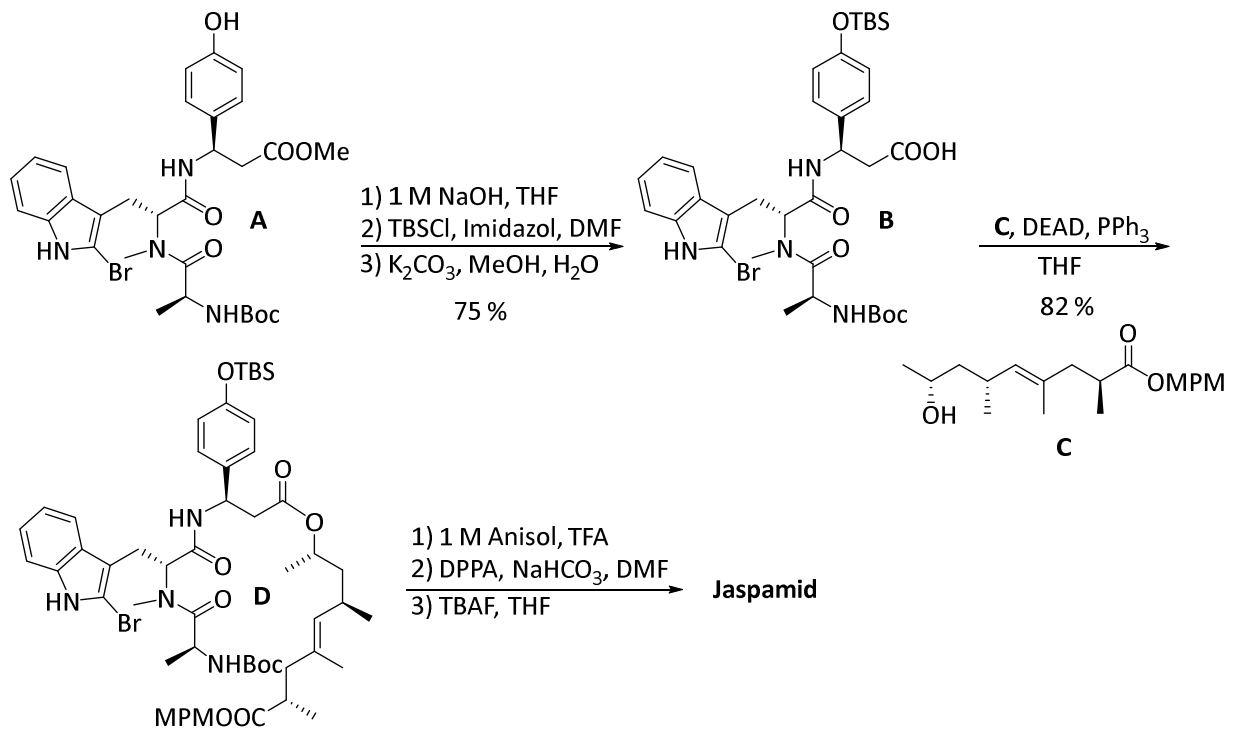
Schema 2.6 Synthese von (*R*)-*N*-Methyl-2-bromotryptophan^[57]

Für die Synthese der Di- und Tripeptide des Jaspamids wurden Standardknüpfungsbedingungen sowie herkömmliche Schutzgruppentechnik verwendet. Der nächste Schlüsselschritt der Totalsynthese war die Cyclisierung. Dazu wurden bisher verschiedene Strategien wie Makrolactonisierung, Makrolactamisierung sowie Ringschlussmetathese verwirklicht^[58], wobei Grieco *et al.* die Makrolactonisierung wählten (*Schema 2.7*). Dazu knüpften sie das Dipeptid **A** mit DCC und HOBT an die Säurefunktion des Bausteins **B**. Der gewünschte lineare Cyclisierungsprecursor **C** wurde so mit 50 % Ausbeute erhalten. Umwandlung des *tert*-Butylesters in einen TBS-Ester mithilfe von TBSOTf und anschließende Umsetzung mit Kaliumcarbonat führte zur freien Säure. Die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe wurde mit Bortrifluorid-Etherat in Anwesenheit von Ethandithiol durchgeführt und lieferte den entschützten Precursor **D** mit 42 % Ausbeute. Die Makrolactonisierung wurde nach der Keck-Boden-Methode^[59] mit dem Knüpfungsreagenz DCC in Anwesenheit einer Protonenquelle, hier DMAP-TFA, in refluxierendem Chloroform durchgeführt. Nach Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit TBAF konnte Jaspamid mit 75 % Ausbeute erhalten werden.^[57]

Shioiri *et al.* realisierten die Cyclisierung mittels Makrolactamisierung (*Schema 2.8*).^[60] Dazu wurde der Methylester **A** mit Natronlauge verseift und anschließend die freie Hydroxygruppe des β -Tyrosins als TBS-Ether geschützt. Der geschützte, lineare Precursor **D** wurde durch Mitsunobu-Reaktion der Säure **B** mit dem Alkohol **C** aufgebaut und konnte mit einer guten Ausbeute von 82 % synthetisiert werden. Entschützung des *N*- und *C*-Terminus mit TFA, anschließende Makrolactamisierung mit dem Phosphorylazid DPPA und Entschützung mit TBAF lieferte das gewünschte Jaspamid.^[60]

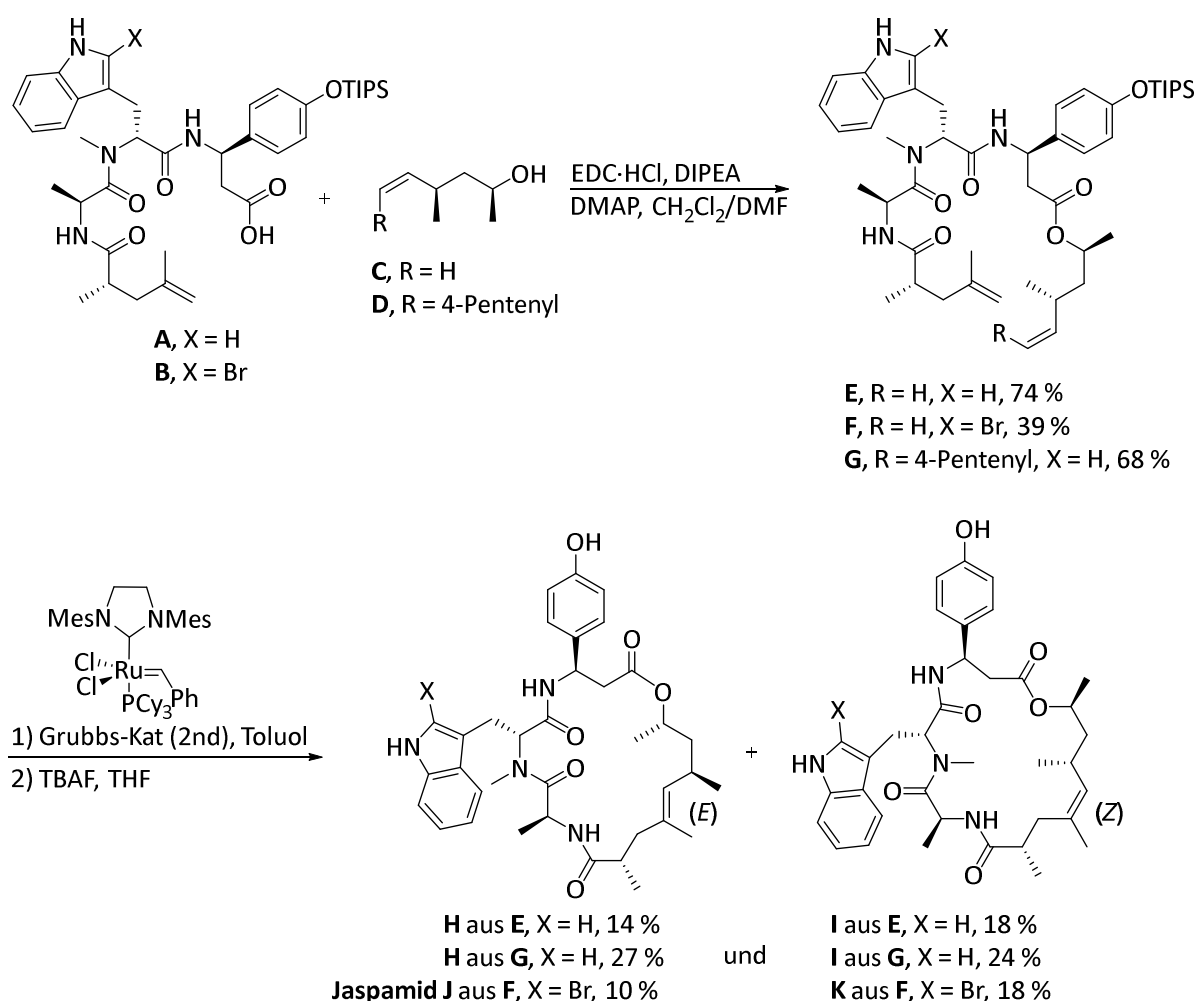


Schema 2.7 Erste Synthese von Jaspamid mittels Makrolactonisierung^[57]



Schema 2.8 Synthese von Jaspamid mittels Makrolactamisierung^[60]

2009 wurde von Arndt und Waldmann *et al.* eine Festphasen-basierte Totalsynthese von Jaspamid durch Ringschlussmetathese (RCM) entwickelt (*Schema 2.9*).^[61] Die olefinischen Säuren **A** und **B** wurden durch Festphasensynthese an Chlortritylharz hergestellt. Unter Steglich-Bedingungen wurden diese mit den Alkoholen **C** und **D** verestert. Unter Verwendung von EDC-Hydrochlorid konnten die gewünschten linearen Cyclisierungsprecursor **E–G** für die Ringschlussmetathese (RCM) mit Ausbeuten von 39–74 % synthetisiert werden. Nachfolgende Cyclisierung *via* RCM bzw. RRCM (*Relay Ring Closing Metathesis*) lieferte die (*E*)- und (*Z*)-Isomere **H–K** mit Ausbeuten zwischen 10 und 27 %. Im Fall des verlängerten Derivats **G** bildet sich das gewünschte Metallcarben erst nach Abspaltung von Cyclopenten. Dadurch sollte die sterische Hinderung vermindert und die Bildung des Metallcarbena durch die sogenannte RRCM erleichtert werden, was sich durch eine leicht erhöhte Ausbeute bemerkbar machte.^[61]



Schema 2.9 Synthese von Jaspamid mittels Ringschlussmetathese^[61]

2.4.3 Geodiamolid

Die Geodiamolide A und B (*Abbildung 2.7*) wurden 1987 kurz nach der Isolierung des Jaspamids von Todaro *et al.* aus dem marinen Schwamm *Geodia sp.* isoliert und strukturell charakterisiert. Der Polyketidteil von Geodiamolid A ist identisch mit dem von Jaspamid, der Tripeptidteil besteht aus (S)-Alanin, (R)-N-Methyl-3-iodtyrosin und (S)-Alanin. Geodiamolid zeigt ebenfalls antifungale Aktivität gegen *Candida albicans* wie Jaspamid.^[34] 1990 wurden von Andersen und Allen *et al.* vier weitere Cyclodepsipeptide, Geodiamolid C bis F, aus dem Schwamm *Pseudoaxinyssa sp.* isoliert. Sie berichteten auch erstmals über die Cytotoxizität der Geodiamolide A–F im Leukämie-Assay (L1210).^[62]

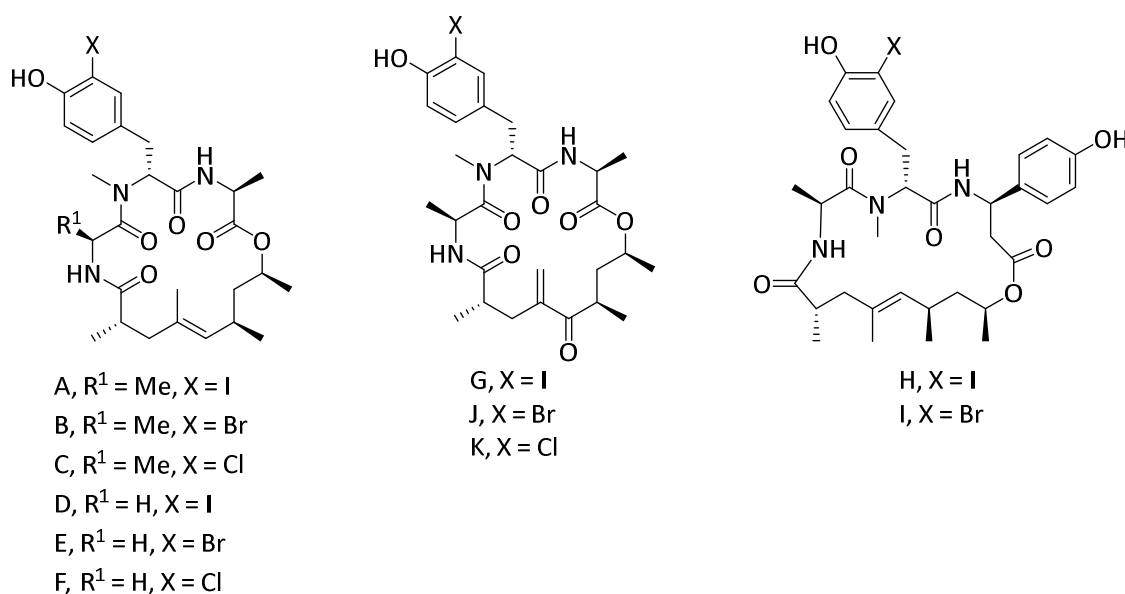


Abbildung 2.7 Strukturen der Geodiamolidderivate A–K^[63]

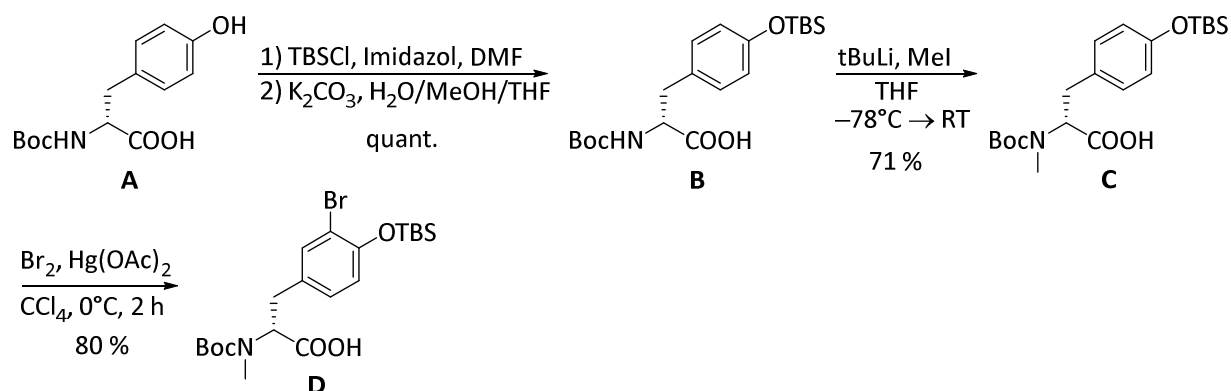
1992 untersuchten Emerman *et al.* neben Jaspamid auch Geodiamolid und dieses zeigte sogar eine höhere cytotoxische Aktivität gegenüber den Brustkrebszellen MCF-7 Ad^r und MDA-A1^r als Jaspamid.^[49] Drei Jahre später fanden Andersen und Allen *et al.* in den Extrakten des Schwamms *Cymbastela sp.* die Geodiamolide A–G. Geodiamolid G ist das erste Mitglied der Geodiamolid-Familie, das eine Modifizierung im Polyketidteil besitzt. Anstatt der dreifach-substituierten Doppelbindung liegt ein Vinylketon mit exocyclischer Doppelbindung vor (*Abbildung 2.7*). Diese Modifizierung hat allerdings signifikanten Einfluss auf die Cytotoxizität. Geodiamolid G ist bedeutend weniger aktiv als das Derivat A.^[64] 1998 isolierten Tinto *et al.* zwei weitere Derivate, Geodiamolid H und I, aus dem Schwamm *Geodia sp.* Diese Derivate besitzen im Peptidteil anstatt der C-terminalen Aminosäure Alanin ein β-Tyrosin wie die eng verwandten Cyclodepsipeptide Jaspamid und Chondramid. Geodiamolid H zeigt *in vitro* Cytotoxizität gegen mehrere menschliche Krebszelllinien. Überraschenderweise zeigt das Derivat I überhaupt keine Aktivität.^[65] 1999 berichteten Andersen *et al.* über die weitere Isolierung von 8 neuen Mitgliedern der Geodiamolid-Familie. Die Geodiamolide J–P und R sind

die ersten Beispiele für Cyclodepsipeptide mit einem Serin im Peptidteil und sind hier der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt. Bisher gibt es auch aufgrund der geringen isolierten Mengen an Serin-Analoga noch keine Bestimmung der Cytotoxizitäten.^[63]

Es gibt bisher also insgesamt 19 bekannte Mitglieder der Geodiamolid-Familie, welche aus vier verschiedenen Gattungen von Schwämmen isoliert wurden. Variationen wurden an allen drei Aminosäuren sowie im Polyketidteil beobachtet. Vergleich der Cytotoxizitäten von den Derivaten A–F zeigt, dass Änderungen im Peptidteil nur wenig Einfluss auf die Aktivität haben, während Derivat G zeigt, dass die vorliegende Modifizierung im Polyketidteil die Aktivität absenkt.^[63]

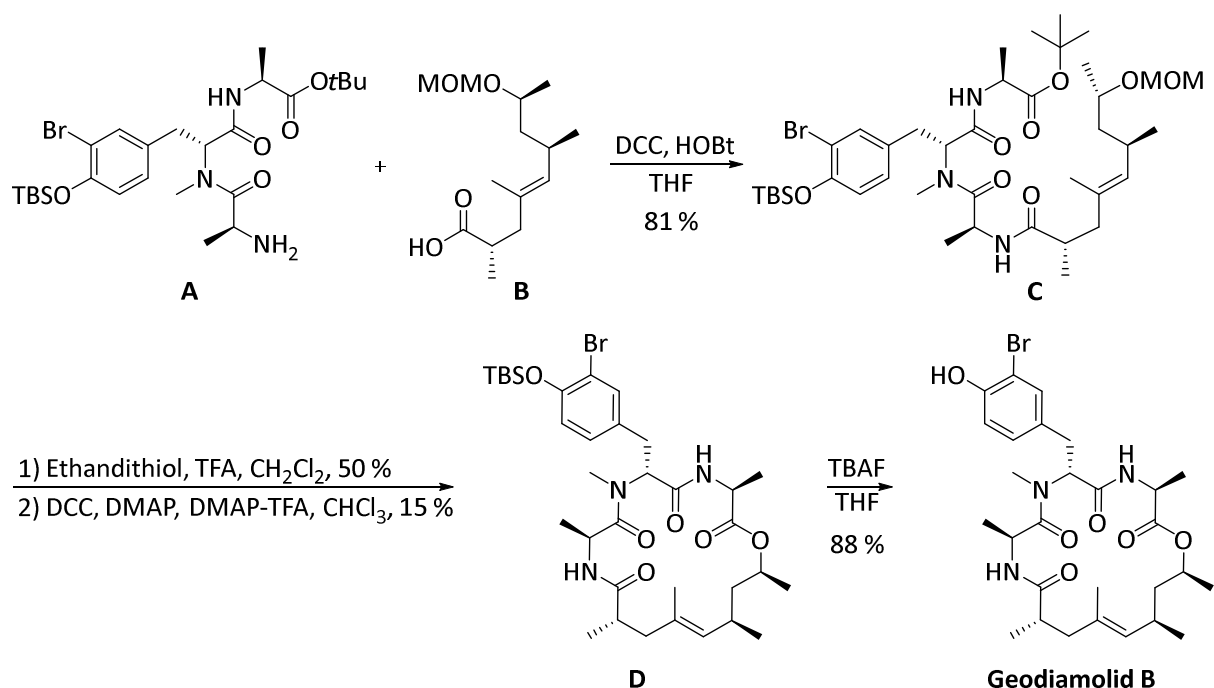
2006 wurden die Geodiamolide A, B, H und I aus dem marinen Schwamm *Geodia corticostylifera* isoliert und hinsichtlich ihrer Cytotoxizität untersucht.^[66] Die Derivate zeigten anti-proliferative Wirkung gegen Seeigeleier und menschliche Brustkrebszelllinien (T47D und MCF7). Sie wirken auf die Aktin-Mikrofilamente, indem diese durcheinander gebracht werden und Aggregate im Cytoplasma bilden. In höheren Konzentrationen beobachtet man eine Veränderung der Form sowie der Position der Kerne im Cytoplasma. Die strukturellen Unterschiede der Derivate A, B, H und I beeinflussen auch die Wirksamkeit gegen jede Zelllinie.^[66] 2008 wurde eine weitergehende Studie zur Wirkung von Geodiamolid H auf Brustkrebszelllinien veröffentlicht, in der gezeigt werden konnte, dass Geodiamolid H das Aktin-Cytoskelett sowie die Migration und Invasion von Brustkrebszellen (Hs578T) reguliert.^[67] Dies ist ein sehr wichtiger Aspekt, denn das Streuen von Krebszellen ist der Hauptgrund für den Tod von Krebspatienten und Aktin spielt dabei eine wichtige Rolle.^[68,69] Außerdem wurde festgestellt, dass normale Zelllinien durch Behandlung von Geodiamolid H nicht betroffen waren, wodurch neue Studien hinsichtlich der therapeutischen Anwendung angeregt wurden.^[67]

Grieco *et al.* publizierten 1988 die erste Totalsynthese von Geodiamolid B.^[70] Die Synthese des Polyketidteils berichteten sie schon im Zusammenhang mit der Totalsynthese von Jaspamid (*Schema 2.2*).^[57] Für den Tripeptidteil synthetisierten sie zunächst die unnatürliche Aminosäure (*R*)-*N*-Methyl-3-bromtyrosin (*Schema 2.10*). Ausgehend von (*R*)-Boc-Tyrosin **A** wurde zunächst die freie Hydroxygruppe als TBS-Ether geschützt. Das gewünschte Derivat **B** wurde quantitativ erhalten und dann mit *tert*-Butyllithium und Methyljodid in THF umgesetzt. Die gewünschte *N*-methylierte Säure **C** konnte mit 71 % Ausbeute erhalten werden. Schließlich wurde die Aminosäure **C** noch mit Brom und Quecksilberacetat in Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt, wodurch das bromierte Derivat **D** mit 80 % Ausbeute erhalten werden konnte.^[70]



Schema 2.10 Synthese der unnatürlichen Aminosäure (*R*)-*N*-Methyl-3-bromotyrosin^[70]

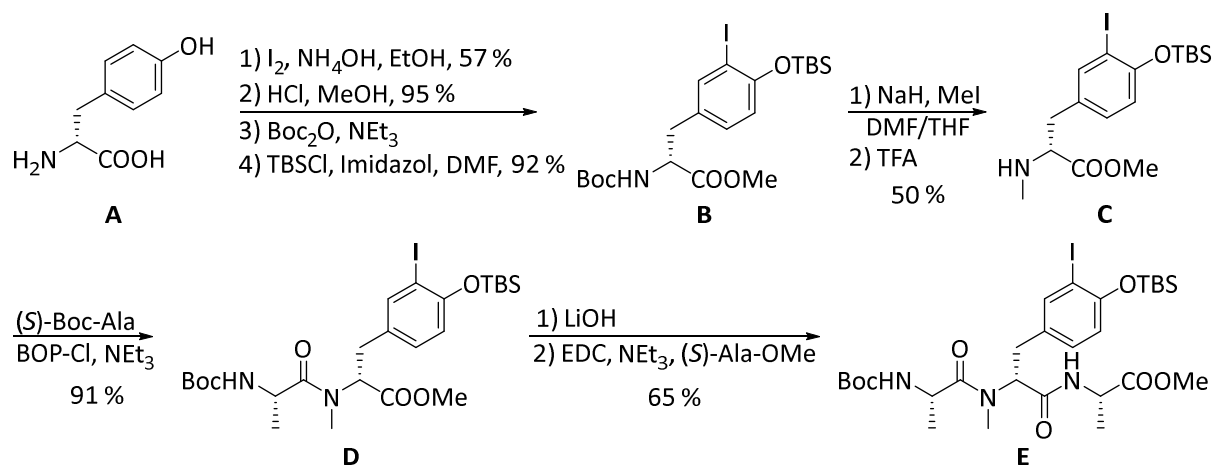
Die Synthese des Tripeptids **A** wurde mit Standardknüpfungsmethoden und bekannten Schutzgruppenstrategien realisiert. Anschließend wurde die Polyketidsäure **B** mit dem freien Amin des Tripeptids **A** verknüpft, wodurch unter Verwendung von DCC und HOBT der geschützte Cyclisierungsprecursor **C** mit 81 % Ausbeute hergestellt wurde (*Schema 2.11*). Durch gleichzeitige Spaltung der MOM-Schutzgruppe sowie des *tert*-Butylesters mit Ethandithiol und TFA in Dichlormethan und anschließende Makrolactonisierung mit DCC konnte das geschützte Derivat **D** mit moderater Ausbeute synthetisiert werden. Entschützung mit TBAF lieferte schließlich Geodiamolid B mit 88 % Ausbeute.^[70]



Schema 2.11 Synthese von Geodiamolid B *via* Makrolactonisierung^[70]

Eine Synthese des iodierten Tripeptids von Geodiamolid A wurde 1988 von Joullié *et al.* publiziert (*Schema 2.12*).^[71] Unnatürliches (*R*)-Tyrosin **A** wurde zuerst in Ammoniumhydroxid iodiert, dann mit HCl in Methanol verestert, Boc- sowie TBS-geschützt, wodurch das geschützte Derivat **B** mit guten Ausbeuten erhalten wurde. *N*-Methylierung mit NaH und Methyljodid

sowie Boc-Entschützung mit TFA lieferte Amin **C** mit moderaten Ausbeuten. Dieses wurde mit exzellenter Ausbeute mit BOP-Cl zum Dipeptid **D** geknüpft. Verseifung mit Lithiumhydroxid und anschließende Knüpfung mit EDC führten zum gewünschten Tripeptid **E** mit guter Ausbeute.^[71]



Schema 2.12 Synthese des Tripeptids von Geodiamolid A^[71]

1989 berichteten White *et al.* von der Totalsynthese von Geodiamolid A. Der Schlüsselschritt der Polyketidsynthese ist eine Claisen-Umlagerung, und die Synthese des Tripeptids ähnelt sehr der Synthese von Joullié *et al.* Der Ringschluss wurde ebenfalls *via* Makrolactonisierung mit DCC mit einer Ausbeute von 20 % realisiert.^[72] Eine weitere Totalsynthese von Geodiamolid A wurde 1994 von Shioiri *et al.* beschrieben und orientiert sich an der gleichzeitig veröffentlichten Synthese von Jaspamid (Schema 2.8).^[60]

2.4.4 Chondramid

Kunze *et al.* beschrieben 1995 erstmals die Produktion und Isolierung von Chondramid A–D aus Stämmen des Myxobakteriums *Chondromyces crocatus* (Abbildung 2.8).^[73] Die Stämme Cm c2 und Cm c5 dieses Myxobakteriums wurden von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig 1985 und 1988 aus Bodenproben von Madeira und Brasilien isoliert. Der Stamm Cm c5 ist der produktivste hinsichtlich der Kultivierung mit 4.3 mg/L Gesamtausbeute an Chondramid A–D. Die antimikrobielle und die cytotoxische Aktivität der Chondramide ist vergleichbar zu den eng verwandten Jaspamiden. Dies verwundert nicht, da sich Chondramid strukturell nur wenig von Jaspamid unterscheidet. Im Polyketidteil des Chondramids fehlt eine Methylengruppe, weshalb dieses nur 18-gliedrig ist, und das (*R*)-Tryptophan ist chloriert anstatt bromiert. Kunze *et al.* vermuten aufgrund erster Untersuchungen, dass der gleiche Wirkmechanismus auf die Aktin-Polymerisation wie beim Jaspamid vorliegt. Detailliertere Daten zur Strukturaufklärung wurden 1996 publiziert.^[9] Allerdings wurde die Stereochemie sowie die Totalsynthese von Chondramid C erst 2008 zeitgleich von zwei Forschergruppen, Kalesse *et al.* und Waldmann *et al.*, beschrieben.^[74,75]

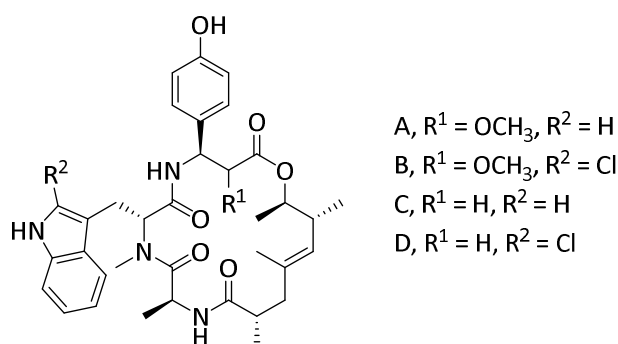


Abbildung 2.8 Struktur der Chondramide A–D

Die Effekte der Chondramide auf das Tumorzellwachstum, auf das Cytoskelett und auf die Aktin-Polymerisation *in vitro* wurden 1998 von Reichenbach *et al.* untersucht.^[10] Die Proliferation der getesteten Tumorzelllinien wurde durch die Chondramide inhibiert. Die entsprechenden IC₅₀-Werte lagen im Bereich von 3 bis 85 nM. Durch Fluoreszenzfärbung konnte gezeigt werden, dass die Organisation des Aktin-Cytoskeletts durch Chondramid A und B zerstört wurde und viskosimetrische Messungen ergaben, dass Chondramid A eine Aktin-Polymerisation *in vitro* induziert oder beschleunigt. In der nachfolgenden *Abbildung 2.9* ist der Effekt von Chondramid auf Ptk2-Zellen^f gezeigt. Vergleicht man die behandelten Zellen mit den Kontrollzellen, so stellt man eine Zerstörung des Aktin-Cytoskeletts sowie das Verklumpen von Aktinfasern fest.^[76]

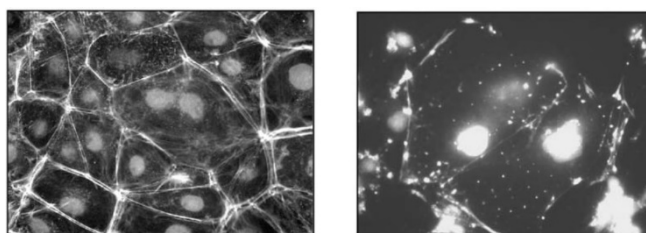


Abbildung 2.9 Cytostatische Aktivität der Chondramide gegen kultivierte Ptk2-Zellen; Aktinfilamente und Zellkerne der Kontrollzelle (links), Zellen nach Inkubation mit Chondramid zeigen Fehlbildungen und Aktinklumpen (rechts); Aktin (Alexa488-Phalloidin), Zellkerne (DAPI)^[76]

Die Biosynthese des Chondramids wurde 2006 von Müller *et al.* aufgeklärt.^[76] Solche Cyclodepsipeptide, welche aus einem Polyketid- und einem Peptidgrundgerüst bestehen, werden von Megaenzymen, den Polyketidsynthasen (PKS) und den nichtribosomalen Peptidsynthetasen (NRPS) gebildet. Müller *et al.* haben die Biosynthesegene des Myxobakteriums *Chondromyces crocatus* Cm c5 geklont und charakterisiert, um die Produktion in heterologen Wirtszellen zu verbessern und um genetische Methoden für neue Analoga zu ermöglichen. Zusätzlich zu den erwarteten PKS- und NRPS-Genen kodiert der Cluster eine seltene Tyrosin-Aminomutase und eine zuvor unbekannte Tyryptophan-2-Halogenase. Das in *Abbildung 2.10* gezeigte Biosynthesegencluster ist in 13 Module unterteilt.

^f epitheliale Nierenzellen des männlichen Rattenkängurus

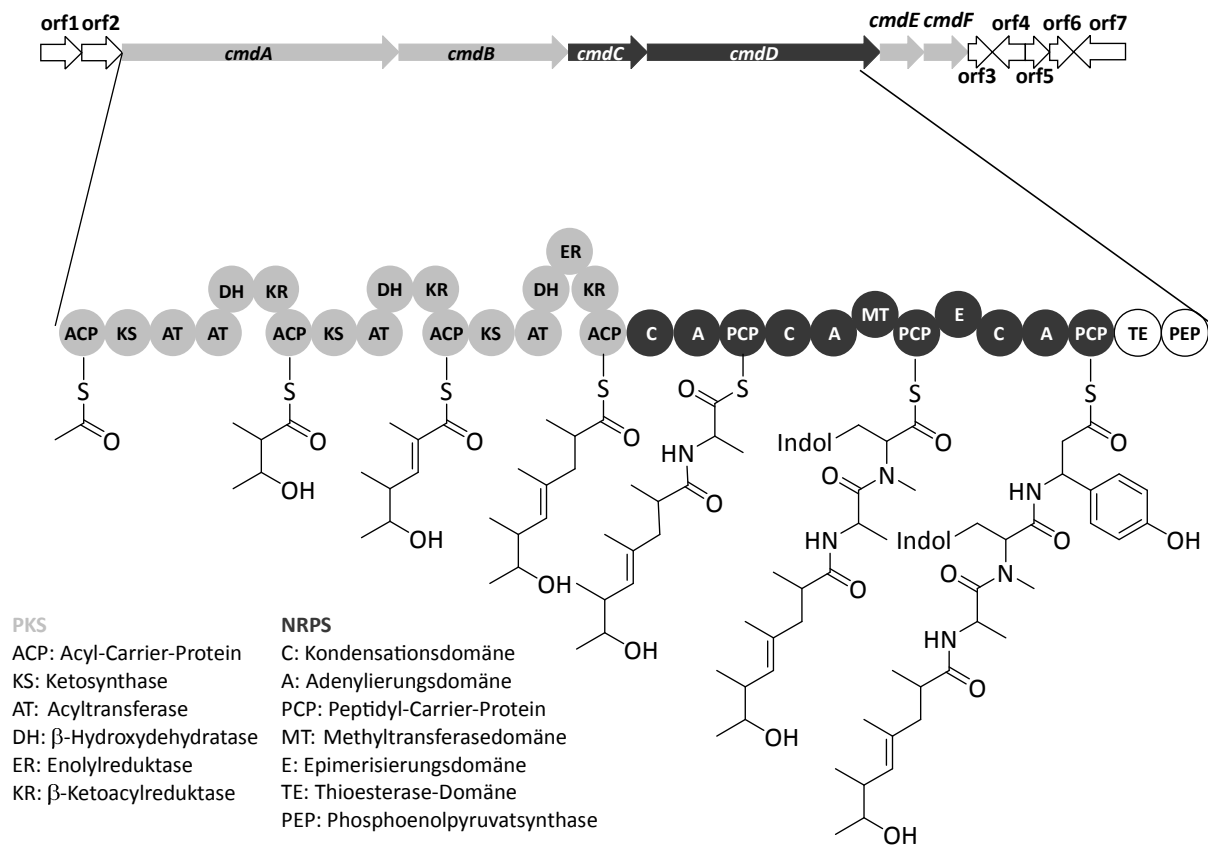


Abbildung 2.10 Chondramid-Biosynthesegencluster und Modell für die Biosynthese der Chondramide ^[76]

Die Module wiederum bestehen aus Domänen, die die einzelnen Schritte beim Einbau der Biosyntheseeinheit und weitere Modifizierungen übernehmen. Durch Sequenzanalyse der kodierten Proteine wurden von Müller *et al.* in 4 Modulen (cmdA–cmdD) PKS- und NRPS-Domänen identifiziert (Abbildung 2.10). Zur Grundausstattung eines PKS-Moduls gehören eine ACP-Domäne, eine Acyltransferase (AT) sowie eine Ketosynthase (KS). Die ACP-Domäne ist verantwortlich für die Verknüpfung und Übertragung der Intermediate von einem Modul auf das nächste. Die Acyltransferasen beladen die ACP-Domänen substratspezifisch und die Ketosynthase katalysiert die Verknüpfung der einzelnen Carbonsäuren. Durch „reduktive Schleifen“ können β -Carbonylgruppen reduziert werden. NADPH-abhängige β -Ketoacylreduktase-Domänen können die β -Ketogruppe zum sekundären Alkohol reduzieren. β -Hydroxydehydratasen setzen den Alkohol unter Wasserabspaltung zum Enoylrest um und Enoylreduktasen reduzieren zum Alkanoyl. Die Basis eines NRPS-Moduls besteht aus einer Kondensations- und Adenylierungsdomäne sowie einem Peptidyl-Carrier-Protein. Die Adenylierungsdomäne ist für die Substratspezifität zuständig. Die PCP-Domäne transferiert die aktivierten Aminosäuren und bindet sie als aktivierte Thioester kovalent. Die Kondensationsdomäne katalysiert den nucleophilen Angriff der Aminogruppe eines Aminoacylrestes auf die Carbonylgruppe des am vorgelagerten Modul gebundenen Peptidyl- oder Aminoacylrestes. Die Methyltransferasen übertragen Methylgruppen auf C-, O-, und N-Atome des Intermediats und Epimerisierungsdomänen katalysieren Racemisierungen und sorgen für den Einbau von D-

konfigurierten Aminosäuren. Das Modul cmdE enthält die Halogenase, welche verantwortlich für die Bildung von 2-Chlortryptophan ist, und das Modul cmdF die Tyrosin-Aminomutase für die Bildung von β -Tyrosin.^[77] Einzelne Module oder Domänen können inaktiviert, ausgetauscht oder neu zusammengesetzt werden. So gelang es Müller *et al.* durch Inaktivierung des Halogenasegens cmdE dessen Funktion zu bestätigen. Außerdem konnten durch Precursorgerichtete Biosynthese fluorierte Chondramide produziert und mittels HPLC-MS/MS-Analyse nachgewiesen werden.^[76,78,79]

Die Familie der Chondramide besitzt genauso wie Phalloidin eine Bindungsstelle am F-Aktin. Aber die Chondramide sind zellgängig, weshalb sie nützliche Werkzeuge in mechanistischen Studien von Aktin-Dynamiken in lebenden Zellen sind. Erste Fluorophor-getaggte Chondramid- und Jaspamidderivate wurden 2012 von Waldmann, Dehmelt und Arndt *et al.* beschrieben.^[80] Durch Untersuchungen zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung wurde herausgefunden, dass Veränderungen an der Seitenkette des Alanins toleriert werden, weshalb an dieser Stelle ein Lysin eingebaut wurde. Durch Knüpfung eines Spacers an die Aminogruppe des Lysins sowie anschließende Knüpfung eines BODIPYs wurden gelabelte Derivate erhalten, welche geeignet waren für die effiziente Färbung von Aktin in lebenden Zellen.^[80] Müller *et al.* konnten 2013 durch *High-Content-Screening* 30 neue Chondramid-Derivate des Mykobakteriums *Chondromyces sp.* MSr9030 entdecken.^[81] Davon wurden 11 Derivate aufgereinigt sowie charakterisiert und führten zu wichtigen Feststellungen bezüglich Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Die Derivate mit einer Hydroxygruppe am Rest R¹ sind um eine Zehnerpotenz weniger aktiv als die Vergleichsderivate, Chondramide A–D. Die glycosylierten Derivate an R³ zeigten weitestgehend keine Aktivität. Die bromierten Analoga, welche durch Zusatz von Kaliumbromid zum Kulturmedium isoliert werden konnten, sind bisher die aktivsten Derivate der Chondramid-Familie. Außerdem zeigen diese eine selektivere Wirkung, da sie weniger toxisch für normale menschliche Zellen (HUVEC) sind.^[81]

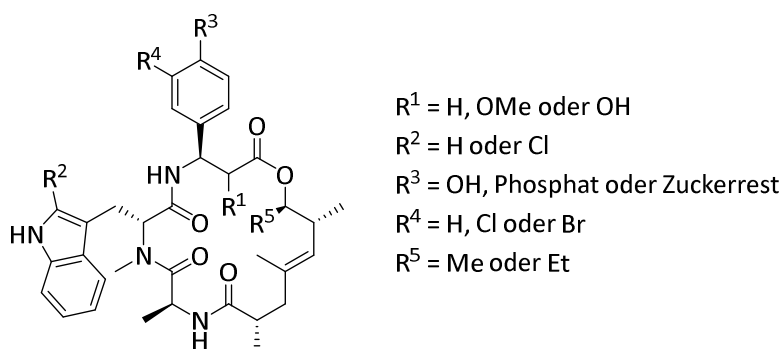


Abbildung 2.11 Neue Chondramid-Derivate produziert von *Chondromyces sp.* MSr9030^[81]

Einzellige Parasiten wie *Toxoplasma gondii* und *Plasmodium*, der Erreger der Malaria, verlassen sich auf ihre Aktin-basierte Beweglichkeit, um biologische Barrieren zu überschreiten und in Wirtszellen einzufallen. Strukturelle und biochemische Unterschiede des Aktins von Wirtszellen und von Parasiten macht Aktin zu einem attraktiven Target. Daher

haben Sibley *et al.* 2013 getestet, ob Chondramid-Analoga das Wachstum von *T. gondii in vitro* stören können.^[82] Sie berichteten, dass mehrere getestete Derivate das Wachstum stoppten und schneller wirkten als die Standardtherapeutika. Jedoch weisen die getesteten Verbindungen bisher keine Spezifität für das parasitäre Aktin im Vergleich zum Aktin des Wirtes auf, weshalb die Suche nach geeigneten Chondramid-Derivaten weiter fortschreiten soll.

Aktuelle Forschung von Müller, Vollmar und Zahler *et al.* untersucht die Wirkung von Chondramid auf die Angiogenese[§].^[84,85] Inhibierung von Angiogenese ist einer der wichtigsten Ansätze in der Tumorthherapie. Die Untersuchungen konnten zeigen, dass das Aktin-Cytoskelett ein eindeutiges Target ist um die Angiogenese zu inhibieren, da Aktin-abhängige Migration von Endothelzellen ein Schlüsselschritt in der angiogenetischen Kaskade darstellt.^[83] Chondramid inhibiert die Hauptprozesse der Angiogenese, wie Proliferation und Migration der Endothelzellen. *In vivo* wurde in zwei Tiermodellen gezeigt, dass Chondramid die Metastasierung von Krebszellen zur Lunge, die Dichte der Mikrogefäße in behandelten Tumoren und das Wachstum der Tumoren über die Zeit reduziert.

Wie schon zuvor erwähnt, wurden 2008 zeitgleich zwei Totalsynthesen von Chondramid C publiziert. Waldmann *et al.* wählten als Schlüsselschritt eine Ringschlussmetathese zur Cyclisierung, wie auch bei der von ihnen entwickelten Totalsynthese von Jaspamid (*Schema 2.10*). Auf diese Weise synthetisierten sie zahlreiche Analoga von Jaspamid und Chondramid für SAR-Studien.^[86] Die Stereoselektivität der Metathesereaktion hing von der Konfiguration der Ausgangsmaterialien ab. Weiterhin wurde von Docking-Experimenten an die Bindungsstelle auf F-Aktin berichtet, welche ein Pharmakophormodell für Phalloidin^[87] bestätigen und die Bindungsweise von Chondramid C erklären. Diese Bindungstasche bildet sich am Kontaktpunkt von drei Aktinproteinmonomeren im polymeren Filament aus und durch Überlagerung der Bindungsmodi von Chondramid und Phalloidin konnte gezeigt werden, dass es ähnliche Schlüsselwechselwirkungen gibt (*Abbildung 2.12*). Chondramid interagiert vor allem mit seiner aromatischen Seitenkette des Tryptophans, der Carbonylgruppe des Alanins sowie der Hydroxygruppe des Tyrosins.^[75]

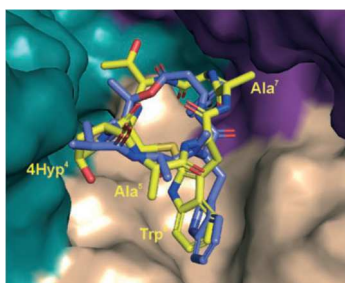
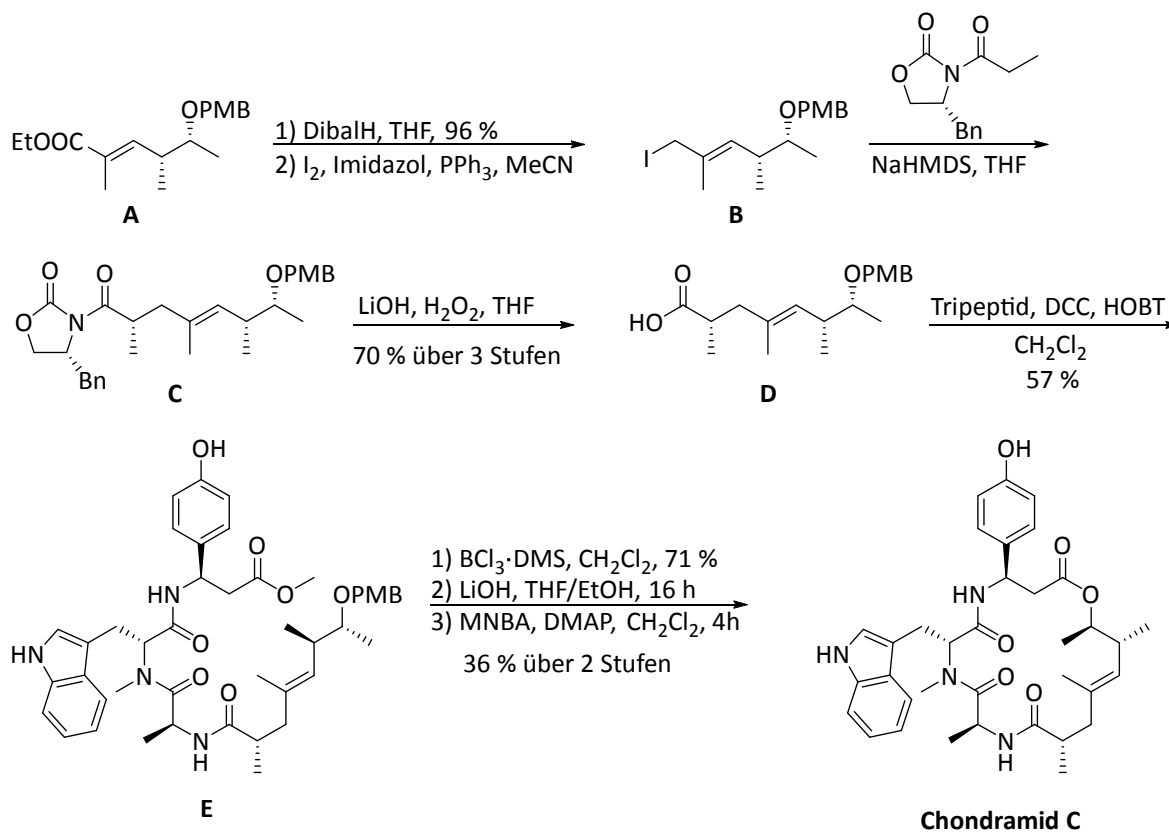


Abbildung 2.12 Oberfläche der Bindestelle von F-Aktin mit den überlagerten Bindungsmodi von Chondramid C (blau) und [Ala⁷]-Phalloidin (gelb)^[75]

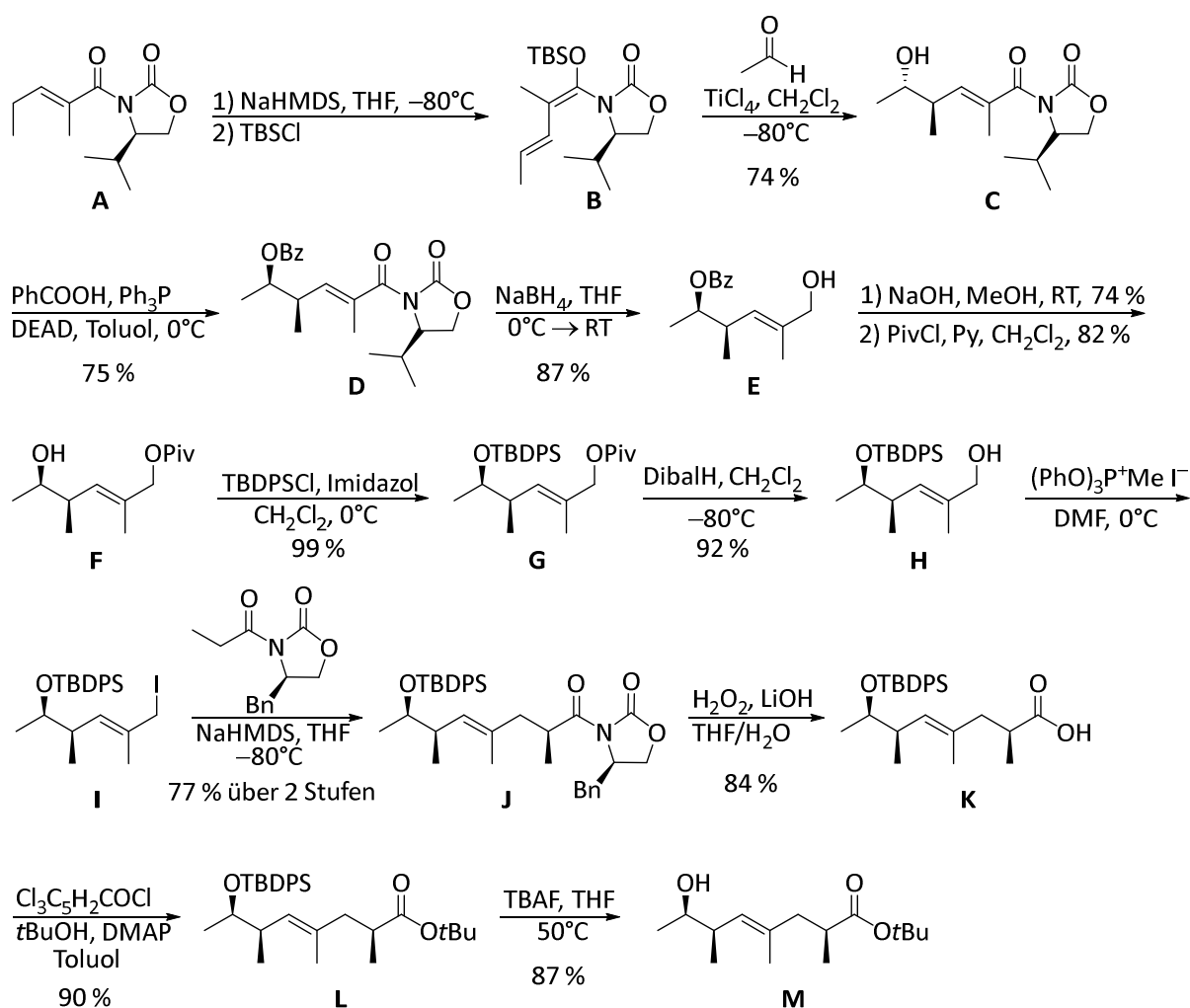
[§] Wachstum von Blutgefäßen

Kalesse *et al.* wählten als Schlüsselschritt eine Makrolactonisierung zur Cyclisierung (Schema 2.13).^[74] Das Tripeptid wurde nach bekannten Vorschriften basierend auf der Route von Kocienski *et al.* mit kleinen Optimierungen hergestellt.^[58] Die Synthese des Polyketidteils wurde mit einer *syn*-selektiven Crotyl-Borierung von Acetaldehyd nach Brown *et al.* begonnen.^[88] Durch PMB-Schützung und Ozonolyse wurde der Aldehyd erhalten, der nach Wittig-Olefinierung den gewünschten, ungesättigten Ester **A** lieferte. Dieser Ester **A** wurde mit DibalH in THF zum Alkohol reduziert und danach mittels Appel-Reaktion zum Iodid **B** umgewandelt. Anschließend Evans-Alkylierung und Abspaltung des Auxiliars lieferte die gewünschte Säure **D** mit einer guten Ausbeute von 70 % über 3 Stufen. Knüpfung der Säure **D** mit dem entsprechenden Tripeptid unter Verwendung von DCC und HOBT führte zum linearen Cyclisierungsprecursor **E** mit 57 % Ausbeute. Durch Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit Bortrichlorid und Verseifung des Methylesters mit Lithiumhydroxid konnte die entschützte Cyclisierungsvorstufe erhalten werden. Die Makrolactonisierung führte allerdings mit bekannten Methoden wie z.B. Keck-Boden-Cyclisierung^[59], Yamaguchi-Lactonisierung^[89], Mukaiyama-Veresterung^[90] sowie Mitsunobu-Reaktion^[91] nicht zum gewünschten Produkt. Erst mit der Abwandlung der Yamaguchi-Lactonisierung nach Shiina *et al.* mit 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA) wurde Chondramid **C** mit akzeptablen Ausbeuten erhalten. Durch Konformationsanalyse mehrerer Diastereomere konnte auch gezeigt werden, dass der Polyketidteil als Strukturelement und somit zur exakten Ausrichtung der Aminosäuren dient.^[74]



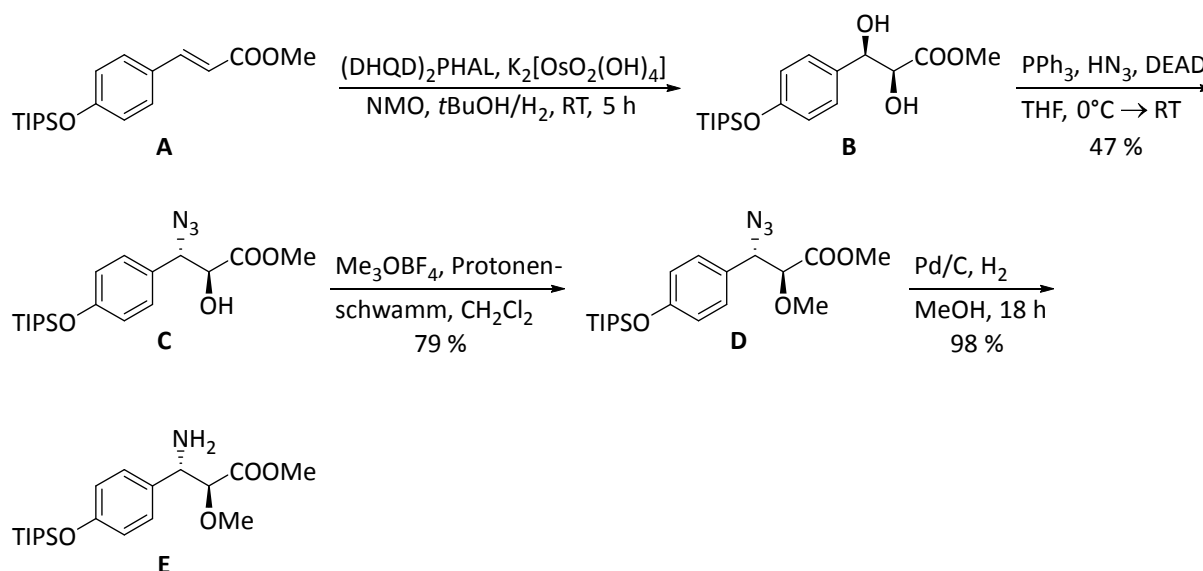
Schema 2.13 Synthese von Chondramid **C** *via* Makrolactonisierung^[74]

Die erste Totalsynthese von Chondramid A wurde 2010 von Maier *et al.* publiziert.^[92] Über die Synthese des Polyketidteils berichteten sie schon im Jahr 2008 (Schema 2.14).^[93] Schlüsselschritt in dieser Synthesesequenz ist die vinyloge Kobayashi-Aldol-Reaktion. Deprotonierung und Silylierung des ungesättigten Imids **A** führte zum *N,O*-Vinylketenacetal **B**, welches mit Acetaldehyd in Anwesenheit von Titanchlorid mit 74 % Ausbeute zum *anti*-Aldol-Produkt **C** reagierte. Das gewünschte *syn*-Diastereomer wurde durch Mitsunobu-Reaktion mit Benzoesäure zugänglich gemacht. Das Benzoat **D** konnte so mit 75 % Ausbeute erhalten werden. Reduktive Spaltung des Auxiliars führte zum Alkohol **E**. Spaltung des Benzoats und Pivaloyl-Schätzung des primären Alkohols lieferte den sekundären Alkohol **F**. Durch anschließende Silyl-Schätzung und reduktive Spaltung der Pivaloyl-Schutzgruppe konnte der primäre Alkohol **H** erhalten werden. Im nächsten Schritt wurde der Allylalkohol **H** in das entsprechende Allyliodid **I** umgewandelt. Durch Evans-Alkylierung wurde dann mit guter Ausbeute das letzte Stereozentrum eingeführt. Abspaltung des Auxiliars und Veresterung der Säure **K** mit *tert*-Butanol unter Yamaguchi-Bedingungen führte mit guten Ausbeuten zum Ester **L** und Silyl-Entschätzung mit TBAF lieferte den gewünschten Alkohol **M**.^[92]



Schema 2.14 Synthese des Polyketidteils von Chondramid *via* vinyloge Kobayashi-Aldolreaktion^[93]

Durch Synthese verschiedener diastereomerer Methoxy-substituierter β -Tyrosin-Derivate konnten Maier *et al.* die Konfiguration dieser Aminosäure aufklären. Das gewünschte Derivat **E** wurde ausgehend vom Zimtsäurederivat **A** hergestellt (Schema 2.15).^[92] Im ersten Schritt wurde eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless mit dem AD-Mix β durchgeführt. Anschließende Mitsunobu-Reaktion des Diols **B** mit HN_3 lieferte das gewünschte Azid **C** mit 47 % Ausbeute. Methylierung mit dem Meerwein-Salz führte zur Verbindung **D**, welche nur noch zum Amin **E** an Palladium auf Aktivkohle hydriert werden musste. Durch Knüpfung diesesamins **E** an die entsprechende Dipeptidsäure konnte das gewünschte Tripeptid erhalten werden. Durch Yamaguchi-Veresterung wurde die lineare Cyclisierungsvorstufe erhalten. Die Cyclisierung wurde als Makrolactamisierung mit TBTU und HOBt realisiert.^[92] Mit dieser Syntheseroute wurden weitere Chondramid-Analoga mit Variation im β -Tyrosin synthetisiert und biologisch evaluiert. Es wurde festgestellt, dass die aromatische 4-Position im β -Tyrosin hinsichtlich der biologischen Aktivität eine Vielzahl von Variationen zulässt.^[94]



Schema 2.15 Synthese des *anti*-Diastereomers des substituierten β -Tyrosins *via* asymmetrischer Dihydroxylierung^[92]

2.5 Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung ^[95,96]

Flexible synthetische Strategien spielen heutzutage eine immer größer werdende Rolle um die Leitstrukturherzeugung und -optimierung durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in der Medizinischen Chemie^[97] zu erleichtern oder zu beschleunigen. Da die klassische Methode der stufenweisen Synthese mit unzähligen Knüpfungs- und Entschützungs-schritten zum Aufbau von peptidischen Natur- oder Wirkstoffen sehr zeitaufwendig ist, kam es zur Entwicklung der Festphasensynthese^[98], der Kombinatorischen Chemie^[99] und der Parallelsynthese^[100], wobei die Möglichkeit zur Automatisierung mit hohem Parallelisierungsgrad und der damit einhergehende, schnelle Zugang zu Substanzbibliotheken im Vordergrund steht. Die Möglichkeit, durch kombinatorische Synthesen Substanzbibliotheken herzustellen, wurde in den 80er

Jahren zuerst von Peptidchemikern wie Geysen^[101] und Houghten^[102] erkannt und seitdem immer weiter optimiert.^[103]

Ein effizienter Weg zum Aufbau kleiner, peptidischer Substanzbibliotheken ist die nachträgliche Modifizierung von Peptiden, bei der im besten Fall eine Vielzahl von modifizierten Analoga aus einem einzigen Vorläufer-Peptid hergestellt werden kann. Bereits bestehende peptidische Substanzbibliotheken können durch einfache Modifizierung wie z.B. Permethylierung zu neuen Bibliotheken führen. Durch dieses Konzept „Bibliotheken aus Bibliotheken“ kann eine neue ausgedehnte strukturelle Vielfalt entstehen.^[104] Zur Einführung oder Modifikation einer Seitenkette oder zur Manipulation am Peptidrückgrat steht eine große Bandbreite an chemischen Werkzeugen und Methoden zur Verfügung. Die Herausforderung und einzig limitierender Faktor ist hierbei die Selektivität, insbesondere die Regio- und Stereoselektivität. Die Modifizierung soll meist bevorzugt an einer bestimmten Stelle im Molekül ablaufen und bei Modifizierung am α -Kohlenstoff wird ein neues Stereozentrum generiert, wobei bestenfalls nur ein Stereoisomer überwiegend oder ausschließlich entsteht. Die Modifizierung am Peptidrückgrat kann an drei Positionen, nämlich entweder am Aminosäure-Stickstoff, am α -Kohlenstoff oder am Carbonyl-Sauerstoff ablaufen (*Abbildung 2.13*). Im Folgenden sollen kurz die wichtigsten Beiträge und Entwicklungen der nachträglichen Peptid-Modifizierung an Peptiden zusammengefasst werden.

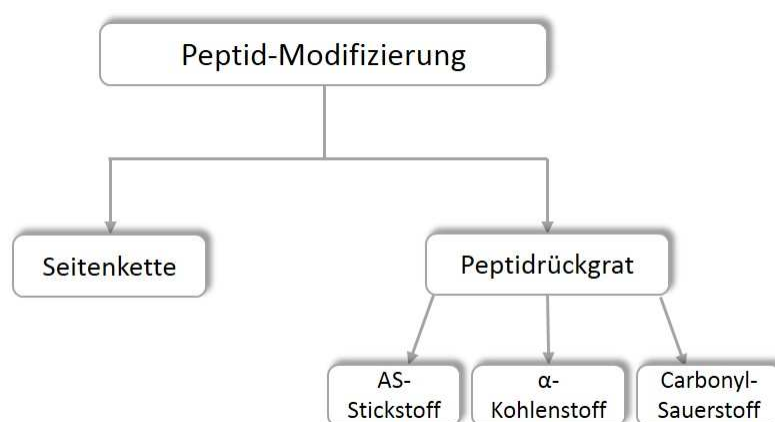


Abbildung 2.13 Untergliederung der Peptid-Modifizierung

2.5.1 N-Alkylierung in cyclischen Peptiden

Die Methylierung am Aminosäure-Stickstoff ist in den letzten Jahren sowohl zum Modifizieren biologischer Aktivitäten, Selektivitäten und pharmakokinetischer Eigenschaften von Peptiden als auch zur Verbesserung ihrer Pharmakodynamik eingesetzt worden und stellt damit ein zentrale, chemische Modifikation zur Regulation biologischer Funktionen dar.^[105] Zurzeit gibt es mehrere N-methylierte Peptide, die sich in der klinischen Phase für die Behandlung verschiedener Krebsarten befinden. Das durch „räumliches *Screening*“ gefundene cyclische Pentapeptid Cilengitid befindet sich momentan in der klinischen Phase III für die

Behandlung von Glioblastomen^h und in Phase II für mehrere andere Tumorarten (*Abbildung 2.14*).^[106] Die Einführung einer D-Aminosäure neben der RGD-Sequenzⁱ im Cyclus ist für die richtige Konformation von essentieller Bedeutung.^[107,108] Ein *N*-Methyl-Scan mit der Leitstruktur führte zum Cilengitid mit optimierter Selektivität, welches aufgrund der Cyclisierung, einer D-Aminosäure und der *N*-Methylierung völlig stabil gegen enzymatischen Abbau ist.^[108,109] Die *N*-Alkylierung hat allgemein einen Einfluss auf die Konformation, da der erhöhte sterische Anspruch das *cis-trans*-Gleichgewicht der *N*-methylierten Peptidbindung beeinflusst. Zusätzlich können sterische Hinderungen zwischen der *N*-Methylgruppe und der Aminosäureseitenkette die Peptidkonformation beeinträchtigen. Da auch die benachbarten Reste betroffen sind, führt diese Modifizierung besonders in cyclischen Peptiden zu erheblichen Veränderungen im Peptidrückgrat. Weiterhin kann durch die Alkylierung von NH-Gruppen, die an Wasserstoffbrücken beteiligt sind, die Sekundärstruktur eines Peptids stark beeinflusst werden. So kann beispielsweise die Aggregation von Peptiden zu β -Faltblättern verhindert werden.^[105]

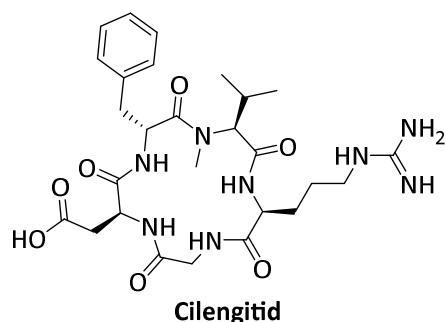
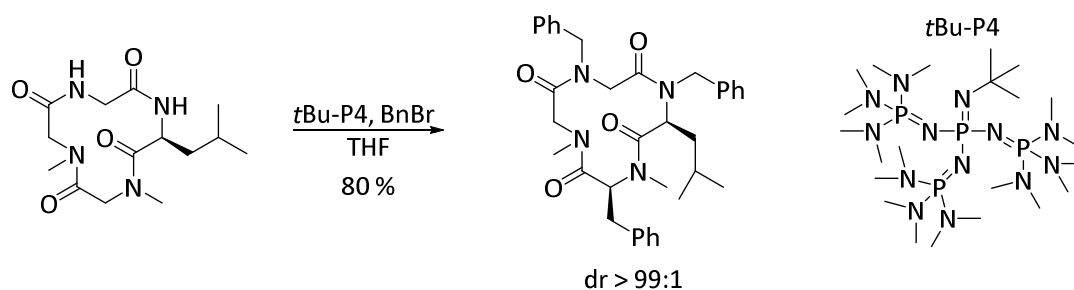


Abbildung 2.14 *N*-Methyliertes Peptid zur Krebsbehandlung in der klinischen Phase^[105]

Seebach *et al.* publizierten 1992 eine Methode zur Perbenzylierung von Peptiden unter Verwendung einer Phosphazenenbase, welche auch die CH_2 -Gruppe von Sarkosinbausteinen benzylgeschützter Peptide selektiv deprotonieren kann (*Schema 2.16*).^[110] Durch Optimierung der Reaktionsparameter konnten sie selektiv durch *N*- und Enolat-Alkylierung das dreifach benzylierte Tetrapeptid als Hauptprodukt mit 80 % Ausbeute erhalten.



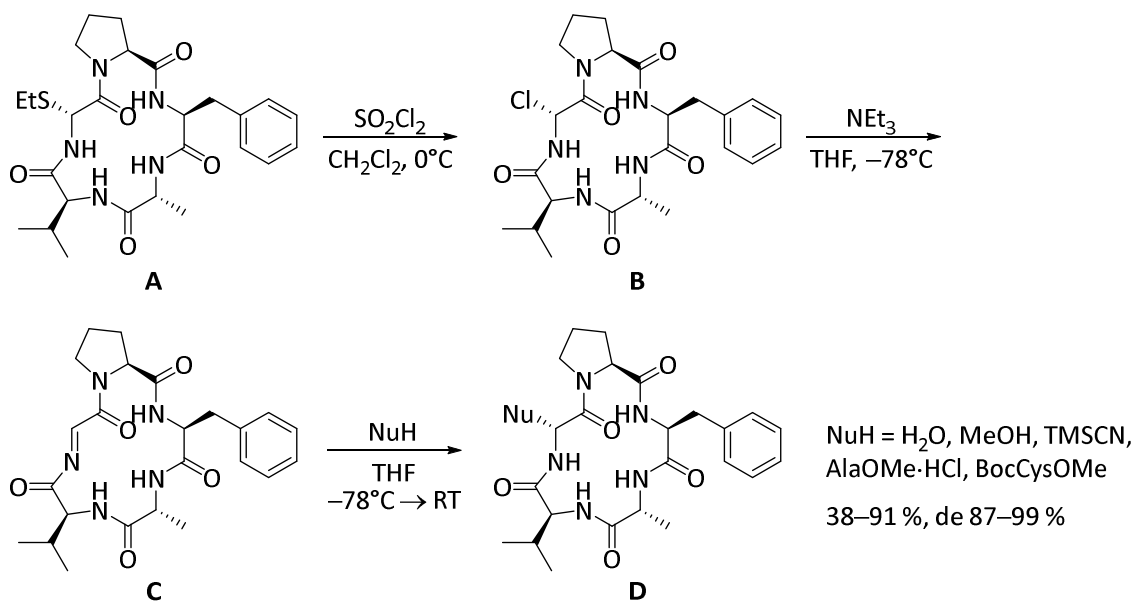
Schema 2.16 Perbenzylierung eines Cyclotetrapeptids nach Seebach^[Seebach1992]

^h häufigster bösartiger hirneigener Tumor bei Erwachsenen

ⁱ Einbuchstabencode für AS-Sequenz Arg-Gly-Asp

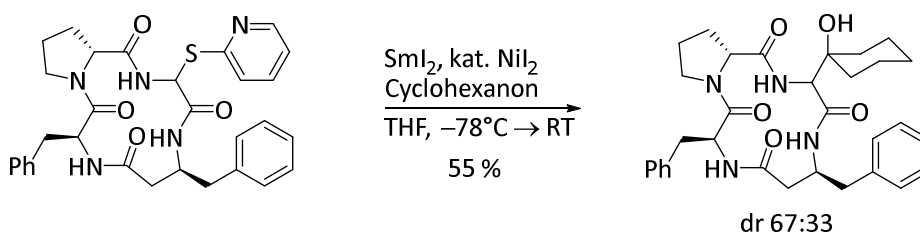
2.5.2 Modifizierung am α -Kohlenstoff in linearen und cyclischen Peptiden

Die *Backbone*-Modifizierung am α -Kohlenstoff einer Glycin-Einheit ist eine der vielseitigsten Variationen, da beliebige, verschiedene Reste eingeführt werden können. Wie schon zuvor erwähnt, stellt sich dabei das Problem der Regio- und Stereokontrolle. Die Stereoselektivität bei Transformationen an cyclischen Peptiden kann durch benachbarte Aminosäureseitenketten als „chirale Auxiliare“ beeinflusst werden. Durch eine fixierte Anordnung von Reaktionszentrum und dirigierender Seitenkette kann es zu einer asymmetrischen Induktion kommen, welche sich in cyclischen Peptiden stärker bemerkbar macht als in linearen. Weiterhin können externe chirale Quellen, wie chirale Substrate oder Katalysatoren, eingesetzt werden. Ein Vorteil hierbei wäre der Zugang zu beiden Stereoisomeren, abhängig von der Konformation der eingesetzten chiralen Quelle. Außerdem können an linearen Peptiden chirale Auxiliare entweder *N*- oder *C*-terminal geknüpft werden, um den stereochemischen Verlauf zu beeinflussen. Je nach Art des reaktiven Peptidintermediats kann man zwischen elektrophilen Dehydroglycin-Peptiden, neutralen Glycylradikal-Peptiden und nucleophilen Peptidenolaten unterscheiden. Elektrophile Peptid-Äquivalente sind Haloglycine, welche aufgrund ihrer hohen Reaktivität *in situ* generiert werden müssen. Steglich *et al.* entwickelten 1997 eine Methode, bei der durch oxidativen Abbau von Serin bzw. Threonin mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ α -Acetoxycylin-Derivate entstehen, welche zu α -Thioglycine **A** und dann zu α -Chlorglycine **B** umgesetzt werden können (Schema 2.17). Über einen Eliminierungs-Additions-Mechanismus können durch Umsetzung der α -Chlorglycine **B** mit Base über die Dehydroglycin-Zwischenstufe **C** verschiedene Nucleophile eingeführt werden. Die Einführung der Nucleophile verlief mit moderaten bis guten Ausbeuten und hochstereoselektiv unter Erhalt der Konfiguration.^[111]



Schema 2.17 Strukturelle Variation am Cyclopentapeptid *via* α -(Ethylthio)glycine als stabile elektrophile Glycin-Äquivalente^[111]

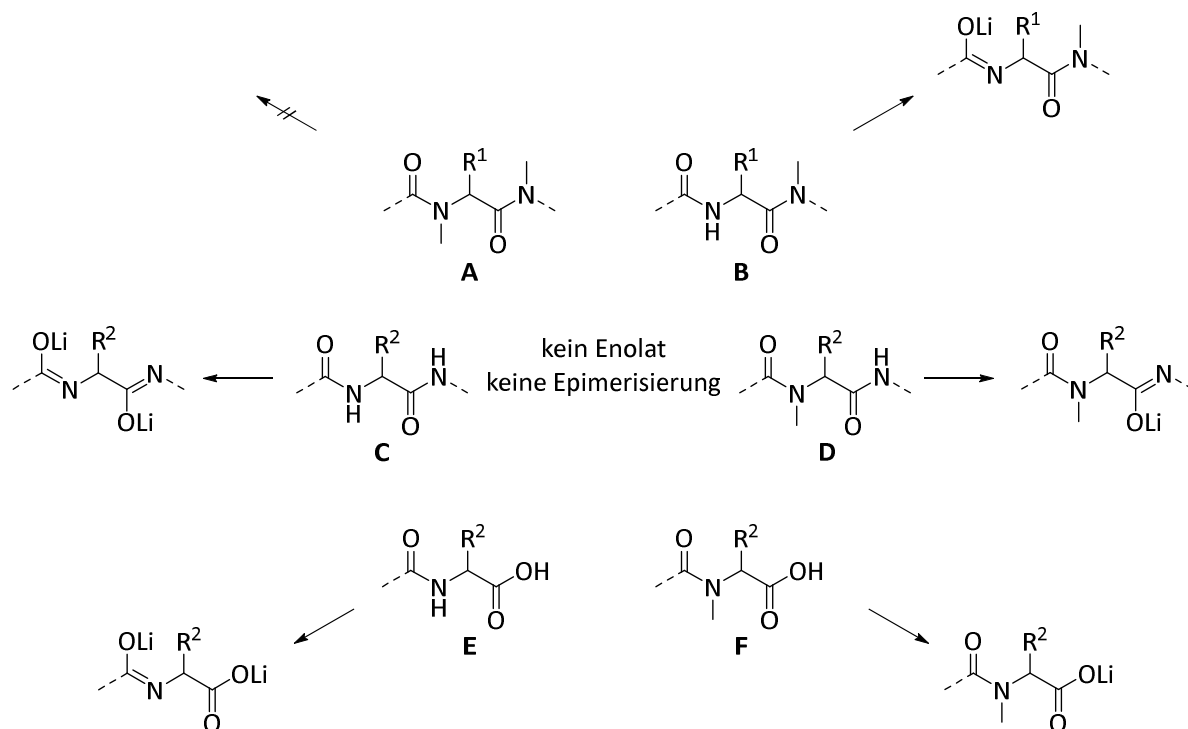
Diese α -Halogen- und α -Thioglycin-Einheiten lassen sich auch durch homolytische Spaltung in die entsprechenden, stabilisierten α -Radikale überführen. Über ein solches Beispiel an einem cyclischen Tetrapeptid berichteten Skrydstrup *et al.* im Jahr 2004 (*Schema 2.18*). Sie setzten 2-Pyridylsulfid-Glycin-Derivate mit dem Ein-Elektronen-Reduktionsmittel Samariumiodid um. Durch die homolytische Spaltung der C-S-Bindung mittels SmI_2 entsteht ein Glycyl-Radikal, welches durch weitere Reduktion zum Sm-Enolat umgesetzt wird. In Anwesenheit von Carbonylverbindungen wie Cyclohexanon erhielten sie das entsprechende Aldolprodukt mit einer Ausbeute von 55 % und einer moderaten Stereoselektivität von 67 % ds.^[112]



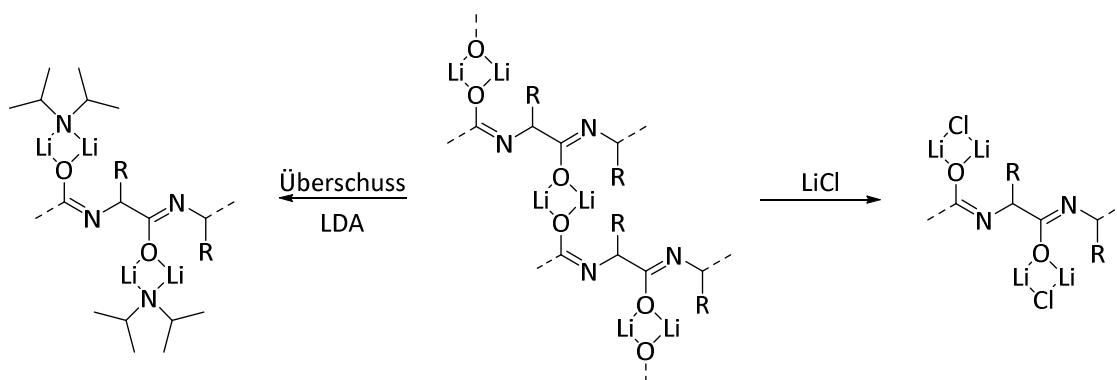
Schema 2.18 C-Alkylierung an cyclischen Peptiden durch Umsetzung von α -Thioglycinen mit Samariumiodid^[112]

Nucleophile Peptidenolate sind bisher unter den reaktiven Peptidintermediaten am besten untersucht, wobei Seebach *et al.* einen fundamentalen Beitrag dazu geleistet haben. Sie suchten nach einer effizienten Methode um eine Glycineinheit in einem vorliegenden Oligopeptid durch direkte C-Alkylierung in andere Aminosäure-Einheiten umzuwandeln. Die Generierung eines einzelnen Enolats erscheint problematisch, da die Verwendung starker Basen nötig ist, unter denen die stereogenen Zentren der Aminosäuren epimerisieren könnten. Seebach *et al.* konnten zeigen, dass sich dieses Problem der Epimerisierung durch Schutzmechanismen, bedingt durch Deprotonierung benachbarter funktioneller Gruppen wie NH- und COOH-Gruppen, umgehen lässt (*Schema 2.19*). Sie fanden heraus, dass nur Glycin- oder Sarkosin-Einheiten mit einer C-terminalen N-Alkylamid-Gruppe die gewünschten Enolate bilden können, da die Deprotonierung von α -verzweigten Aminosäuren mit C-terminaler N-Alkylamid-Gruppe (Fall **A–B**) aufgrund ungünstiger Konformation schwierig ist, und die Bildung von Lithium-Amiden (Fall **C–D**) oder Lithium-Carboxylaten (Fall **E–F**) in direkter Nachbarschaft von α -CH-Gruppen zu einer verminderten Acidität des Wasserstoffs am stereogenen Zentrum führen.^[113,114,115]

Die geringe Löslichkeit von polyolithierten Peptiden unter aprotischen Bedingungen bei tiefer Temperatur, die sich durch gallertartig erstarrte Niederschläge äußern kann, wurde von Seebach *et al.* durch Zugabe eines Überschusses an LDA oder durch Zugabe von Lithiumchlorid gelöst (*Schema 2.20*). Dadurch wird die Quervernetzung der polyolithierten Peptide aufgehoben und es bilden sich gemischte Aggregate, wodurch die Löslichkeit gesteigert wird.^[113,114]

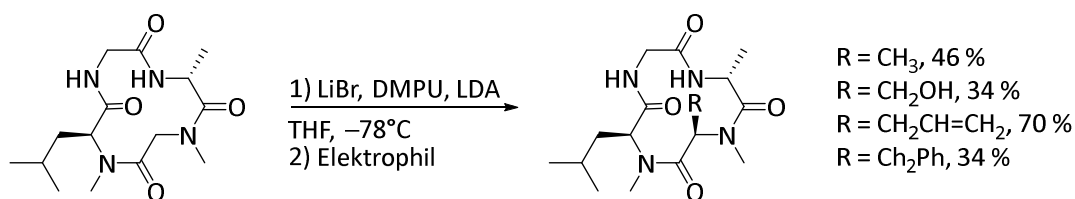


Schema 2.19 Schutzmechanismen vor Epimerisierung innerhalb eines Peptids durch Deprotonierung in Nachbarschaft oder ungünstige Konformation; R¹ = Seitenkette, R² = H oder Seitenkette



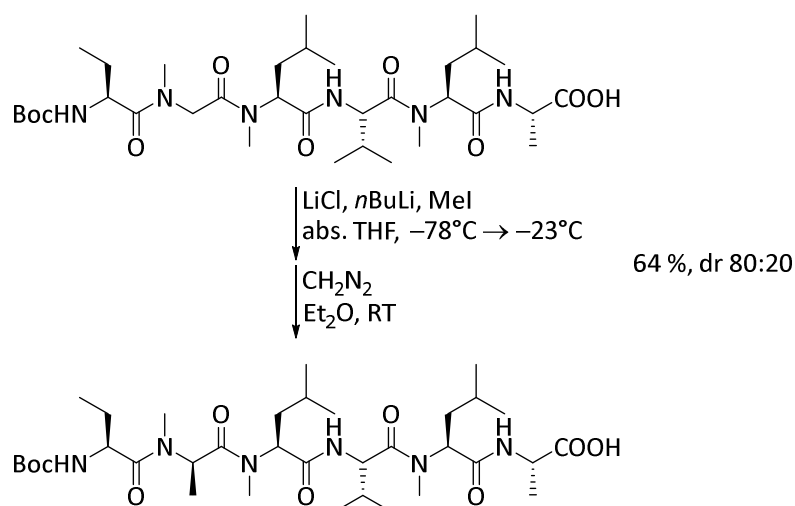
Schema 2.20 Aufbrechen vernetzter Aggregate polyolithierter Peptide durch Salz oder Base^[113,114]

Durch Umsetzung des cyclischen Tetrapeptids *cyclo*[MeLeuGlyAlaSar] mit einem Überschuss an Lithiumbromid, DMPU, LDA und schließlich dem Elektrophil bei tiefer Temperatur in THF konnten Seebach *et al.* aufgrund der fixierten Konformation stereoselektiv ein äquatoriales Wasserstoff-Atom der Sarkosin-Einheit abstrahieren, wodurch ein dreifach lithiiertes Peptidenolat erhalten wurde (Schema 2.21). Das Elektrophil greift durch Fixierung der Konformation unter Retention der Konfiguration an diesem Peptidenolat an. Unter Beibehaltung der tiefen Temperaturen entstand durch „konformationelle Stereokontrolle“ nur ein Diastereomer, während nach Erwärmen und Wiederabkühlen vor der Zugabe des Elektrophils durch Beeinflussung der Konformation ein Gemisch der Diastereomeren erhalten wurde.^[116,117]



Schema 2.21 Regio- und stereoselektive C-Alkylierung an einer Sarkosin-Einheit im cyclischen Tetrapeptid *cyclo*[MeLeuGlyAlaSar]^[116]

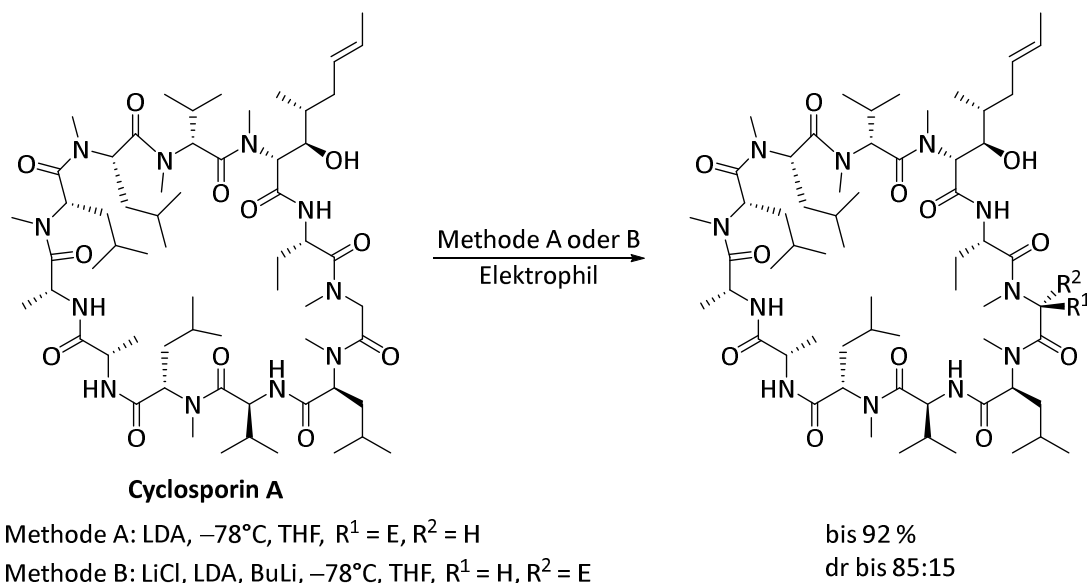
Dieses Konzept der Aktivierung von Glycin- oder Sarkosin-Einheiten durch C-terminale N-Methylierung wurde von Seebach *et al.* auch an linearen Hexapeptiden untersucht (Schema 2.22).^[114,115] Die Alkylierungen konnten in meist guten Ausbeuten, aber mit schwankenden Selektivitäten realisiert werden. Im nachfolgenden Beispiel wurde eine Sarkosin-Einheit stereoselektiv mit 64 % Ausbeute und 80 % ds methyliert, wobei keine Epimerisierung der anderen Stereozentren beobachtet wurde.



Schema 2.22 Regio- und stereoselektive C-Methylierung eines Hexapeptids^[114,115]

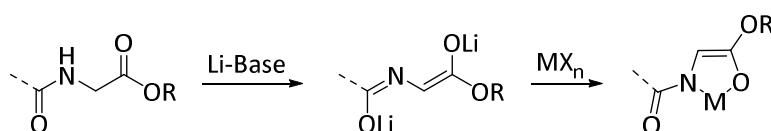
Das eindrucksvollste Beispiel von Seebach *et al.* ist die regio- und stereoselektive Modifizierung des immunosuppressiven Cyclosporins A an einer Sarkosin-Einheit (Schema 2.23). Behandlung von Cyclosporin A mit starken Basen wie LDA oder *n*BuLi führte zum hexalithiierten Derivat, welches über ein Lithiumalkoxid, vier Lithium-Amide und ein Lithiumenolat verfügt. Je nach Bedingungen der Lithiierung wurden nach Reaktion mit Elektrophilen bei tiefer Temperatur die diastereomeren Alkylierungsprodukte in guten Ausbeuten und mit guten Stereoselektivitäten erhalten. Untersuchungen zur Konformation von Cyclosporin zeigten, dass bei Methode A vier intermolekulare Wasserstoffbrücken und eine *cis*-Peptidbindung vorliegen, wohingegen bei Methode B mit Lithiumchlorid und zusätzlicher Base diese fehlten, weshalb aus den beiden verschiedenen Konformationen formal jeweils das äquatoriale Wasserstoffatom unter Erhalt der Konfiguration substituiert werden konnte. N-Alkylierungen oder Spaltung des Peptidrückgrats durch Carbonyladdition konnte lediglich bei höheren

Temperaturen und/oder verlängerter Reaktionszeit beobachtet werden und unter den berichteten Bedingungen konnte nur sehr wenig oder gar keine Epimerisierung der Stereozentren beobachtet werden.^[118]



Schema 2.23 Regio- und stereoselektive C-Alkylierung an einer Sarkosin-Einheit im Cyclosporin A^[118]

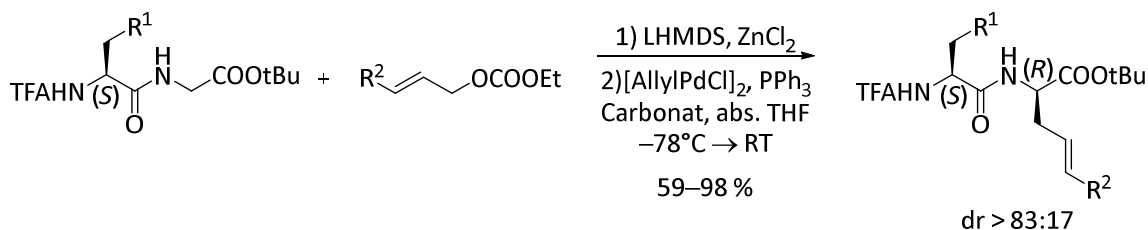
Unsere Arbeitsgruppe untersucht ebenfalls seit längerer Zeit die stereoselektive Peptid-Modifizierung am α -Kohlenstoff, wobei der Chiralitätstransfer einer vorhandenen Peptidkette auf ein neu eingeführtes Stereozentrum unter Einsatz von Metall-Peptid-Komplexen im Vordergrund der Untersuchungen steht. Dabei stellte sich die Pd- und Ru-katalysierte allylische Alkylierung von chelatisierten Glycinerenolaten und später auch von internen Peptidamidenolaten als eine effiziente und hochstereoselektive Methode zur Peptid-Modifizierung heraus. C-terminale Glycinerester lassen sich mit Hilfe von starken Basen chemoselektiv deprotonieren, wobei zunächst polyolithierte Peptidenolate entstehen. Durch Zugabe von Metallsalzen wie z.B. Zinkchlorid findet eine Transmetallierung statt, wobei mehrfach-koordinierte Peptid-Metall-Komplexe erhalten werden (*Schema 2.24*). Die Vorteile dieser chelatisierten Glycinerenolate gegenüber Lithiumenolaten sind eine fixierte Enolatgeometrie sowie erhöhte thermische Stabilität.



Schema 2.24 Chelatisierte Glycinerenolate

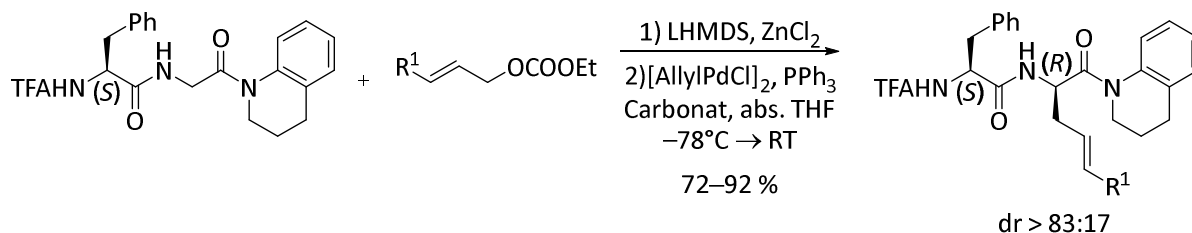
In solchen Peptid-Metall-Komplexen ist eine Seite des Enolats durch die Seitenkette der benachbarten Aminosäure abgeschirmt, sodass der elektrophile Angriff stereoselektiv von der gegenüberliegenden Seite stattfindet. Dies ist auch eine Erklärung für die diastereoselektive Steuerung beim Aufbau des neuen Stereozentrums durch die vorhandene, benachbarte

Aminosäure. Alle bisherigen Untersuchungen im Arbeitskreis Kazmaier zeigten, dass eine (*S*)-konfigurierte Aminosäure eine (*R*)-Konfiguration induziert und *vice versa*. Die Pd-katalysierte Allylierung von chelatisierten Dipeptidesterenolaten mit verschiedenen Allylcarbonaten führte mit einem Überschuss an Enolat regio- und stereoselektiv mit sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Allylierungsprodukten (*Schema 2.25*).^[119,120]



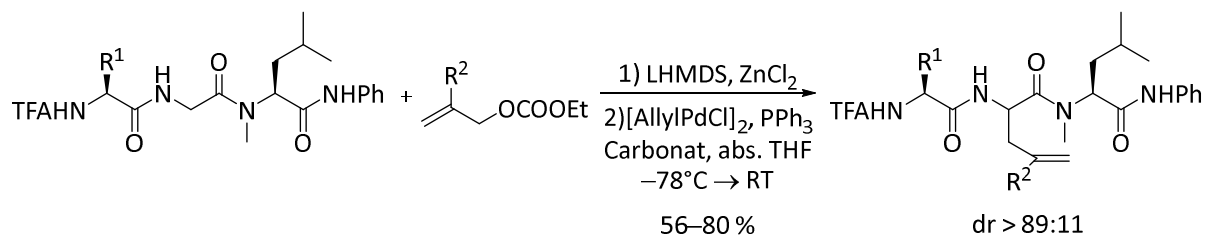
Schema 2.25 Stereoselektive Peptid-Modifizierung *via* Pd-katalysierte allylischer Alkylierung von chelatisierten Dipeptidenolaten^[119,120]

Spätere Untersuchungen zeigten, dass solche Dipeptidallylierungen nicht nur auf Dipeptidester beschränkt sind, sondern auch mit Dipeptidamiden möglich sind (*Schema 2.26*).^[121] Dabei erhöht sich die Stereoselektivität mit dem sterischen Anspruch der benachbarten Aminosäure. Aminosäuren mit aliphatische Seitenketten zeigen eine geringere Induktion.



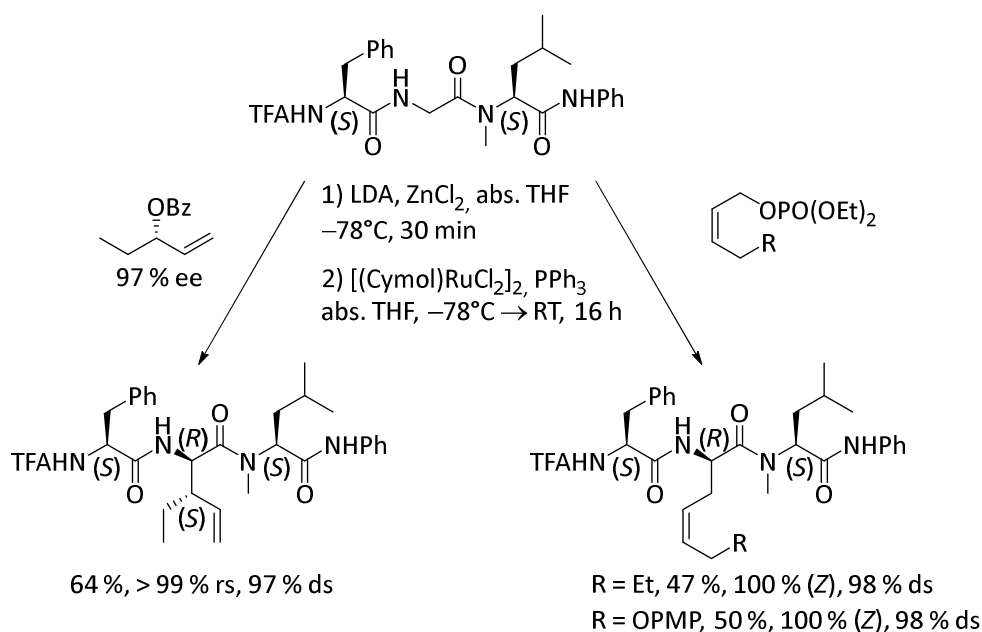
Schema 2.26 Stereoselektive Peptid-Transformation von Dipeptidamidenolaten^[121]

Weiterhin wurde festgestellt, dass interne Glycinamidenolate, welche von zwei (*S*)-Aminosäuren flankiert sind, den *matched*-Fall darstellen und in der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung zu den erwarteten (*S,R,S*)-konfigurierten Produkten mit exzellenter Diastereoselektivität führen (*Schema 2.27*).^[122] Außerdem wurde bewiesen, dass die Pd-katalysierte allylische Alkylierung bezüglich der Stereoselektivität bessere Ergebnisse liefert als einfache Alkylierungen.



Schema 2.27 Stereoselektive Peptid-Modifizierung von internen Tripeptidamidenolaten^[122]

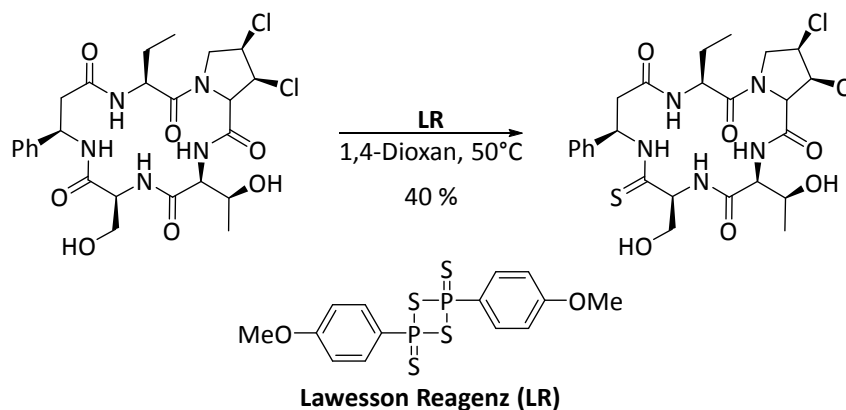
Allerdings hat die Pd-katalysierte Variante auch Nachteile.^[123] Da die Reaktion über einen π -Allyl-Komplex verläuft, werden regioisomere Mischungen gebildet, wenn 1,3-disubstituierte Allylsubstrate eingesetzt werden. Bei endständigen π -Allyl-Komplexen erfolgt der nucleophile Angriff am Peptidenolat bevorzugt an der weniger gehinderten Position, wodurch bevorzugt die linearen Produkte gebildet werden. Außerdem sind die endständigen π -Allyl-Komplexe sehr empfindlich für Isomerisierung, sodass chirale allylische Substrate racemisieren.^[124] Mit hochreaktiven chelatisierten Glycinesterenolaten kann eine solche Isomerisierung fast vollständig unterdrückt werden^[125], aber nicht mit den weniger reaktiven Peptidenolaten.^[126] Bei Verwendung von (*Z*)-konfigurierten Allylsubstraten wird im Falle der Pd-katalysierten Variante auch eine Isomerisierung beobachtet, wodurch nur die thermodynamisch stabilere (*E*)-konfigurierte Seitenkette ins Peptid eingebaut wird. Daher entwickelte unsere Arbeitsgruppe auch eine ergänzende Alternative. Dabei wurde zuerst die Ru-katalysierte allylische Alkylierung von chelatisierten Glycinesterenolaten unter Verwendung des Katalysators [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂ näher untersucht, welche eine exzellente Regioerretion zeigte.^[127,128] Da mit diesem Katalysator auch keine Isomerisierungen beobachtet werden^[129], wurde die Ru-katalysierte Variante in der selektiven Peptid-Modifizierung als Alternative untersucht (*Schema 2.28*).^[123] Auch an internen Peptidamidenolaten verläuft die Reaktion von (*Z*)-konfigurierten Allylsubstraten isomerisierungsfrei und im Fall von alkylsubstituierten, chiralen allylischen Substraten mit perfekter Stereo- und Regioerretion. Die Stereochemie der α -Position der neu gebildeten Aminosäure wird wie zuvor von der Peptidkette gesteuert, während die Konfiguration an der β -Position durch Stereoretention vom chiralen Allylsubstrat übertragen wird.



Schema 2.28 Hochselektive Peptid-Modifizierung *via* Ru-katalysierter allylischer Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten

2.5.3 Thionierung des Carbonyl-Sauerstoffs

Eine weitere mögliche Modifizierung von Struktur und Konformation des Peptidrückgrates ist die Thionierung. Das Ersetzen der Amid-Bindung in bioaktiven Peptiden durch eine Thioamid-Bindung ist eine von mehreren, häufig verwendeten Transformationen um eine Verbindung möglicherweise aktiver oder selektiver zu machen. Da die Thionierung starken Einfluss auf die Sekundärstruktur von cyclischen Peptiden durch Änderung des Wasserstoff-Brückenbindungsmusters nimmt, kann die Reaktion wertvolle Informationen über die Struktur-Aktivitäts-Beziehung von bioaktiven Peptiden liefern. Das Wasserstoff-Brückenbindungsmuster ändert sich, da der Thioamid-Schwefel ein schwächerer Wasserstoff-Akzeptor ist, wodurch eine längere Wasserstoff-Brückenbindung resultiert. Außerdem erhöht sich die Wasserstoff-Donor-Fähigkeit von benachbarten NH-Gruppen.^[130,131] Der Durchbruch auf diesem Gebiet der Modifizierung kam mit der Einführung des Lawessons Reagenz 1978, das bis heute mit seinen Analoga das Reagenz der Wahl darstellt.^[132] Jedoch kommt es auch hier, wie bei den zuvor diskutierten Modifizierungen, aufgrund der Vielzahl der Amid-Bindungen in Peptiden zu Regioselektivitätsproblemen, sodass Monothionierungen sehr schwierig sind. Itokawa *et al.* konnten 1995 eine regioselektive Monothionierung an den Cyclopentapeptiden Astin A, B und C realisieren (Schema 2.23).



Schema 2.29 Regioselektive Thionierung von Astin B mit dem Lawesson Reagenz^[130,133]

Thioastin B, das durch Umsetzung mit dem Lawesson Reagenz bei 50°C mit 40 % Ausbeute erhalten werden konnte, zeigte eine Stabilisierung der bioaktiven Konformation und eine erhöhte Aktivität. Das Cyclopentapeptid wurde ausschließlich an der Serin-Einheit thioniert, da diese Carbonylgruppe keine Wasserstoff-Brückenbindung ausweist.^[130,133] Auch Seebach *et al.* untersuchten die Thionierung von Cyclosporin A mit dem Lawesson Reagenz. Durch Umsetzung in DMPU bei Raumtemperatur für 2 bis 4 Tage wurden drei Carbonylgruppen thioniert. Dabei handelte es sich um die nicht-methylierten Amide ohne Wasserstoffbrücken. Diese Selektivität des Lawessons Reagenz für *N*-monosubstituierte Amide gegenüber *N,N*-disubstituierten Amiden wurde erstmals festgestellt. Weiterhin konnten sie eine Abhängigkeit der Selektivität vom Lösungsmittel beobachten.^[131]

3 Aufgabenstellung

Die Totalsynthese von Miuraenamid ist von größter Bedeutung, da die Fermentation des Myxobakteriums *Paraliomyxa miuraensis* sehr zeit- sowie arbeitsintensiv ist und nur geringe Wirkstoffmengen liefert und weitere biologische Untersuchungen mit Miuraenamid im Mittelpunkt der Forschung stehen. Daher sollte basierend auf früheren Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe^[134] die erstmalige Totalsynthese der Miuraenamide im Rahmen dieser Arbeit fertiggestellt werden. Dafür sollte die Schutzgruppenstrategie sowie die Synthesestrategie geändert werden. Nun sollte die unnatürliche Aminosäure erst am Ende der Synthese durch nachträgliche Peptid-Modifizierung aufgebaut werden (*Abbildung 3.1*). Der Enolether ist über das entsprechende Keton zugänglich, welches durch Enolat-Chemie am Glycin eingeführt werden kann. Der Ringschluss sollte *via* Makrolactamisierung durchgeführt werden.

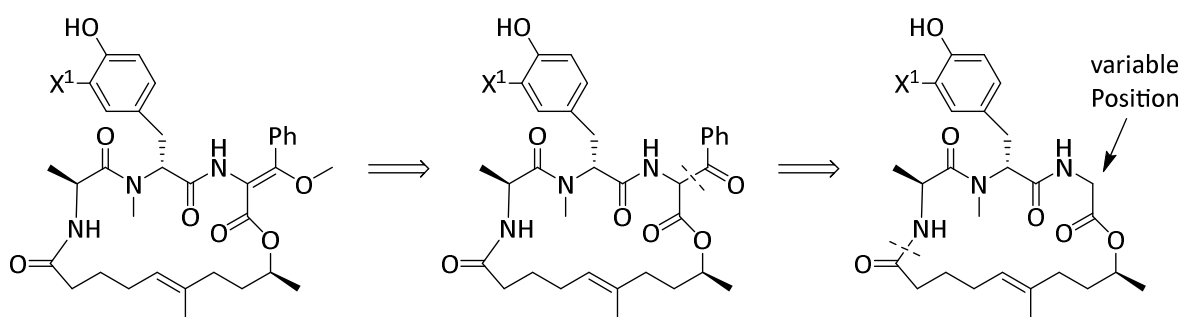


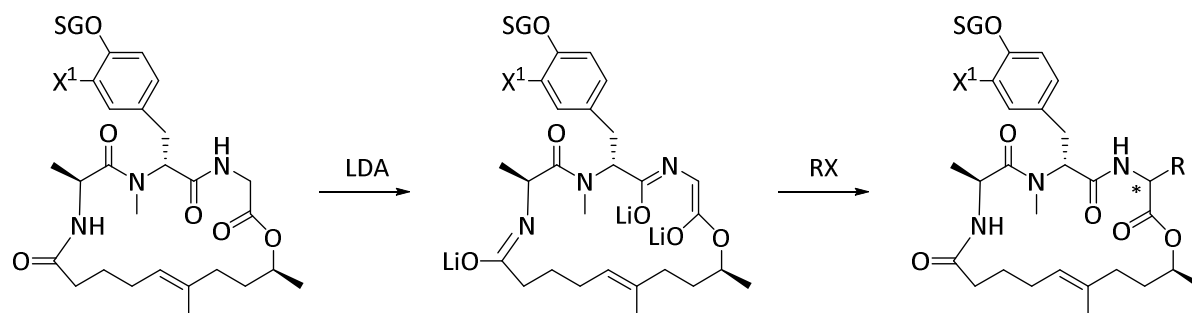
Abbildung 3.1 Retrosynthetische Betrachtung von Miuraenamid

Das Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung hätte dabei den Vorteil, dass sich an der variablen Position der Glycineinheit unterschiedlichste Substituenten einführen lassen sollten, und die erhaltenen Verbindungen direkt in Struktur-Aktivitäts-Studien integriert werden könnten. Man hätte so einen schnellen Zugang zu modifizierten Analoga aus einem einzigen cyclischen Vorläufer-Depsipeptid und könnte dadurch eine kleine Substanzbibliothek aufbauen. Die verschiedenen Substituenten sollen über das Glycinenolat am α -Kohlenstoff eingeführt werden.

Dieses Konzept der Naturstoffmodifizierung geht auf Arbeiten von Seebach *et al.* an Cyclosporin zurück (*Kapitel 2.5.2*). Diese haben gezeigt, dass sich dieses cyclische Peptid mit einem Überschuss an LDA regioselektiv an der Sarkosin-Einheit deprotonieren und alkylieren lässt. Basierend auf diesen Arbeiten sollte die Behandlung der entsprechenden, cyclischen Vorstufe mit LDA zum trilithiierten Depsipeptid führen, welches über zwei Lithium-Amide und ein Lithiumenolat verfügt und mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden könnte (*Schema 3.1*). Wie von Seebach *et al.* beschrieben, dürfte keine Epimerisierung der vorhandenen Stereozentren beobachtet werden, da diese durch Deprotonierung benachbarter NH-Gruppen geschützt sind. Die Deprotonierung von α -verzweigten Aminosäuren mit C-terminaler *N*-Alkylamid-Gruppe ist aufgrund ungünstiger Konformation schwierig und die

Aufgabenstellung

Bildung von Lithium-Amiden in direkter Nachbarschaft von α -CH-Gruppen führt zu einer verminderten Acidität des Wasserstoffs am stereogenen Zentrum. Weiterhin sollte überprüft werden, ob eine asymmetrische Induktion bei der Modifizierung am α -Kohlenstoff des Glycins durch die fixierte Anordnung der benachbarten Stereozentren im cyclischen Depsipeptid möglich ist.



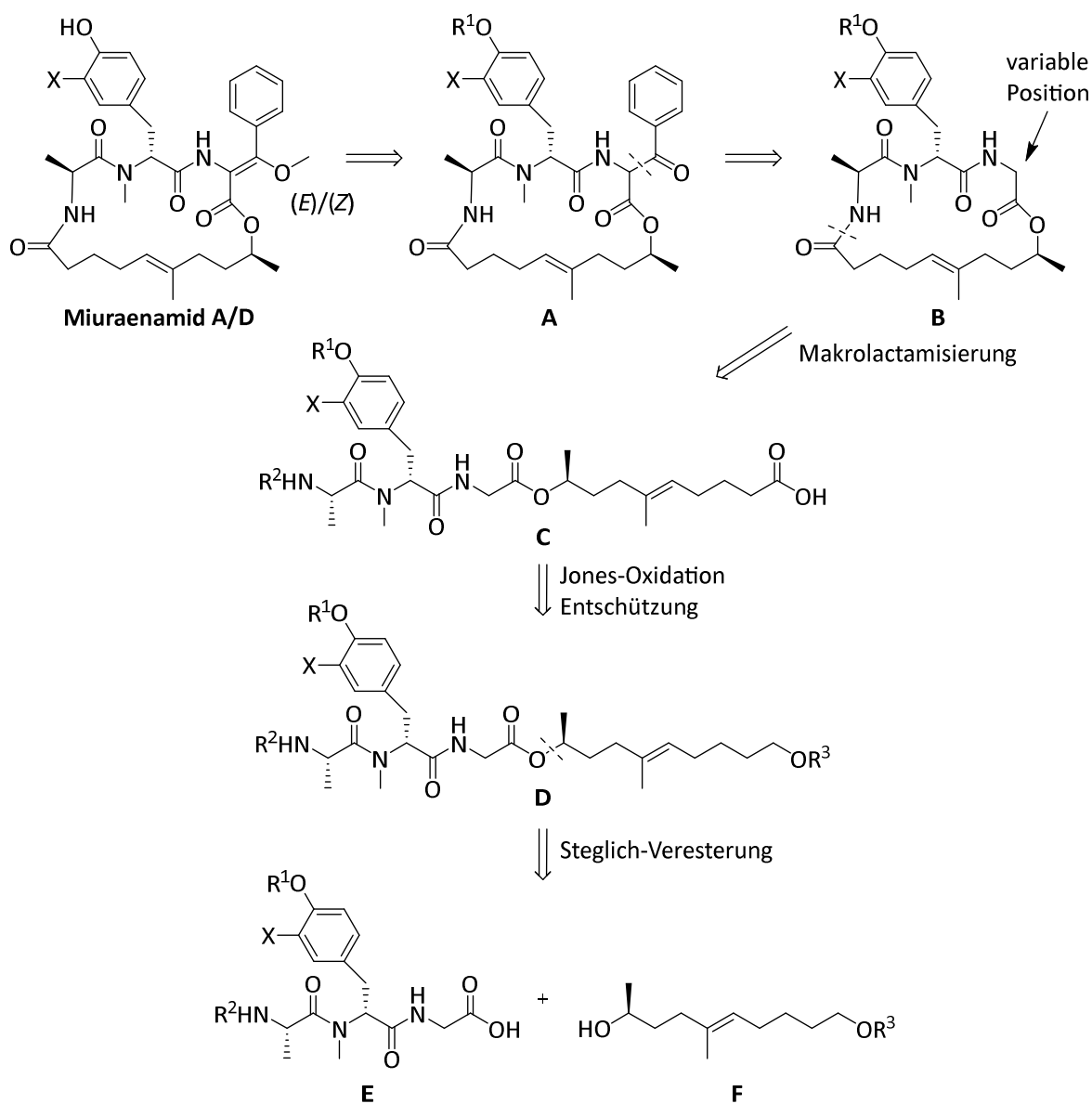
Schema 3.1 Konzept der regioselektiven C-Alkylierung über ein trilithiiertes cyclisches Depsipeptid

Ein weiteres Ziel sollte die Synthese von Derivaten mit unterschiedlichem Halogen-substitutionsmuster am Tyrosin sein. Durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) sollte der Einfluss der verschiedenen Halogene sowie der Einfluss der Einfach- und Doppelsubstitution im aromatischen Ring des Tyrosins auf die Aktivität untersucht werden. Alle synthetisierten Naturstoffe und Derivate sollten im Arbeitskreis von Herrn Prof. Rolf Müller am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) biologisch evaluiert werden. Dazu sollte u.a. ihre cytotoxische Eigenschaft gegenüber diversen Krebszelllinien getestet und Aktin als Target durch Bindungsstudien nochmals bestätigt werden.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Retrosynthetische Betrachtung

Die vorgestellte Retrosynthese orientiert sich an einer vorherigen Arbeit in unserem Arbeitskreis und basierend auf den bisherigen Ergebnissen wurde die Totalsynthese fertiggestellt.^[134] Die Synthesepanung des 19-gliedrigen Depsipeptids Miuraenamid, welches aus einem Tripeptid und einer ungesättigten Hydroxycarbonsäure besteht, beruht auf dem Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung, denn der Aufbau des unnatürlichen, Methoxy-substituierten Dehydrophenylalanins sollte ausgehend von Glycin durch *Backbone*-Modifizierung am α -Kohlenstoff realisiert werden (Schema 4.1). Der Enolether der C-terminalen Aminosäure im Miuraenamid ist über das entsprechende Keton **A** zugänglich.



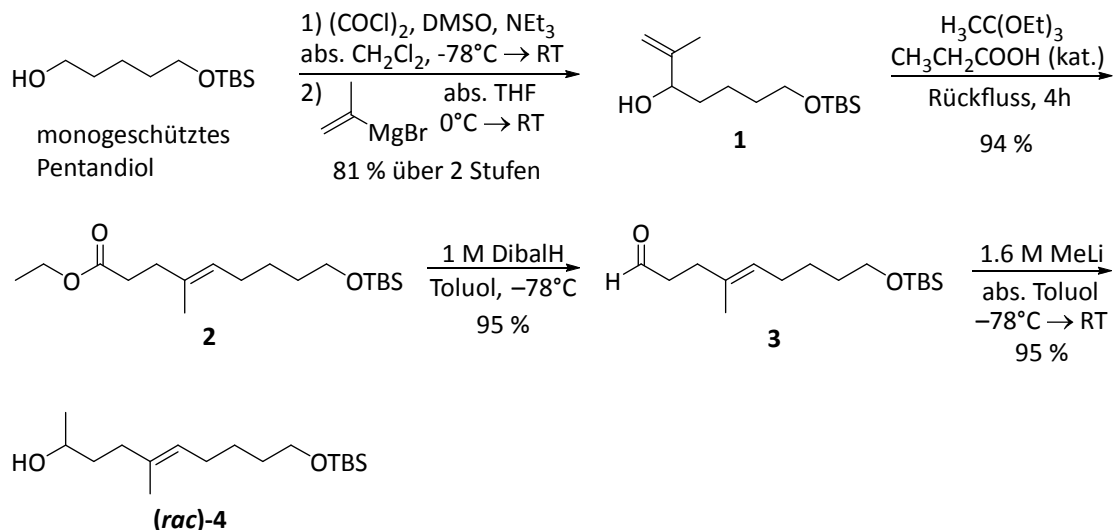
Schema 4.1 Retrosynthese von Miuraenamid A/D

Die dafür benötigte Acylgruppe kann durch Enolat-Chemie an der im Cyclus eingebauten Glycin-Einheit über das reaktive Peptidenolat eingeführt werden. In diesem Punkt unterscheidet sich die Retrosynthese von vorheriger Arbeit, denn die Einführung der Acylgruppe sollte nicht an der linearen Vorstufe **D**, sondern erst zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese am Cyclus **B** eingeführt werden. Auf diese Weise ist durch die variable Position am cyclischen Depsipeptid **B** der Zugang zu weiteren Derivaten mithilfe einer einzigen, cyclischen Vorstufe möglich.

Für die Cyclisierung des Depsipeptids stehen prinzipiell die drei gängigsten und effizientesten Methoden, nämlich Makrolactamisierung, Makrolactonisierung sowie die Ringschlussmetathese, zur Auswahl.^[135,136] Im vorliegenden Fall wurde der Ringschluss *via* Makrolactamisierung zwischen *N*-Terminus des Tripeptids und linearer, primärer sowie frei beweglicher Polyketidsäure realisiert. Von einer Cyclisierung innerhalb des Peptidbausteins wurde aufgrund sterischer Hinderung, z.B. durch die *N*-Methylgruppe, und Racemisierungsgefahr am Stereozentrum der entsprechenden aktivierten Aminosäure abgesehen. Die Makrolactamisierung wurde aufgrund der höheren Nucleophilie des Stickstoffs der Makrolactonisierung vorgezogen.^[137] Die Ringschlussmetathese wäre mit Grubbs-Katalysatoren der 2. Generation sowie mit dem Hoveyda-Grubbs-Katalysator, welche für substituierte Olefine geeignet sind, möglich. Nachteil ist jedoch die fehlende Kontrolle der Konfiguration der gebildeten Doppelbindung sowie die erforderliche Suche nach adäquaten Reaktionsbedingungen zur Maximierung der Ausbeute und Minimierung der Nebenprodukte.^[138] Die Säurefunktion der entsprechenden Cyclisierungsvorstufe **C** wurde in der Synthesesequenz als geschützter Alkohol **D** maskiert (*Schema 4.1*). Durch Entschützung und anschließende Jones-Oxidation ist die Säure **C** ausgehend vom geschützten Alkohol **D** zugänglich. Das lineare Depsipeptid **D** kann durch Steglich-Veresterung der Tripeptidsäure **E** mit dem Polyketidalkohol **F** synthetisiert werden. Das Tripeptid **E** wurde mit literaturbekannten Knüpfungsreagenzien vom *C*-Terminus ausgehend aufgebaut. Durch enzymatische Racematspaltung konnte der sekundäre Alkohol **F** in enantiomerenreiner Form erhalten werden.

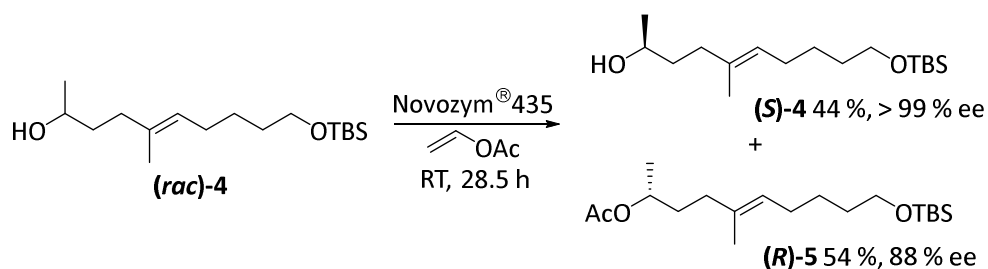
4.2 Synthese des Polyketidteils

Die Synthese des racemischen Polyketidalkohols wurde, wie in einer früheren Arbeit^[134], ausgehend vom symmetrischen 1,5-Pentandiol gestartet. Durch Monosilylierung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid wurde das literaturbekannte monogeschützte Pentandiol erhalten.^[139] Dieses wurde anschließend in einer Swern-Oxidation zum entsprechenden, ebenfalls literaturbekannten Aldehyd umgesetzt (*Schema 4.2*).^[139,140] Darauf folgende Grignard-Reaktion mit Isopropenylmagnesiumbromid führte mit sehr guter Ausbeute zum Allylalkohol **1**. Eleganter Schlüsselschritt der Polyketidsynthese stellt die Johnson-Claisen-Umlagerung^[141] dar, welche zum stereoselektiven Aufbau der dreifach substituierten, (*E*)-konfigurierten Doppelbindung gewählt wurde.



Schema 4.2 Synthese des racemischen Polyketidalkohols (*rac*)-4 via Johnson-Claisen-Umlagerung

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung führte mit exzellenter Ausbeute von 94 % stereoselektiv zum gewünschten (*E*)-konfigurierten, γ,δ -ungesättigten Carbonsäureester **2**. Dieser wurde anschließend in einer DibalH-Reduktion bei -78°C in einem nicht-kordinierenden Lösungsmittel zum entsprechenden Aldehyd **3** umgesetzt (*Schema 4.2*). Da auch immer Spuren des entsprechenden primären Alkohols durch Überreaktion entstanden, wurde der Aldehyd **3** säulenchromatographisch gereinigt, da eine spätere Abtrennung des primären Alkohols vom sekundären Alkohol (*rac*)-4 nicht mehr möglich war. Anschließende Umsetzung bei -78°C mit Methyllithium führte mit sehr guter Ausbeute zum entsprechenden sekundären Alkohol (*rac*)-4.



Schema 4.3 Enzymatische Racematspaltung des sekundären Alkohols (*rac*)-4

Im Folgenden wurde dieser Alkohol (*rac*)-4 in einer enzymatischen Racematspaltung mit Novozym[®] 435 eingesetzt (*Schema 4.3*). Dabei werden enantiomere, sekundäre Alkohole aufgrund der zwei verschieden großen Reste unterschiedlich schnell verestert. Das Enzym ist eine Lipase aus der Hefe *Candida antarctica*, welche auf einem Polymer immobilisiert wurde. Vorteile dabei sind die bessere Abtrennung durch Filtration und dadurch mögliches Recycling, sowie die Möglichkeit die Reaktion in organischen Lösungsmitteln und bei höheren Temperaturen durchführen zu können. Welches Enantiomer schneller acetyliert wird, kann durch die Kazlauskas-Regel^[142] bestimmt werden, denn eines der beiden Enantiomere passt besser in

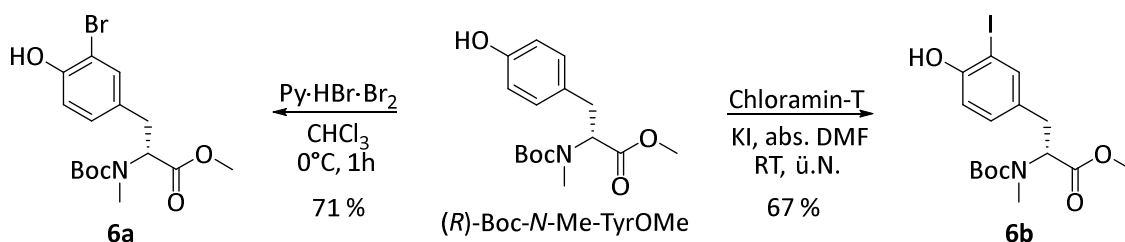
die Enzymtasche und kann somit schneller reagieren. Der Alkohol (*rac*)-**4** wurde mit Novozym® 435 in Vinylacetat umgesetzt und der Reaktionsverlauf gaschromatographisch verfolgt. Nach 28.5 h Reaktionszeit konnte der gewünschte Alkohol (**5**)-**4** mit einer Ausbeute von 44 % und einer exzellenten Enantiomerenreinheit > 99 % ee isoliert werden.

4.3 Synthese der Tripeptide

Die verschieden halogenierten Tripeptide wurden ausgehend vom C-Terminus mit Standardknüpfungsreagenzien^[143,144] wie TBTU und PyBOP aufgebaut. Für das monobromierte und das monoiodierte Tyrosin wurde aufgrund von besseren Ausbeuten ein anderer Syntheseweg gewählt als für die restlichen halogenierten Derivate.

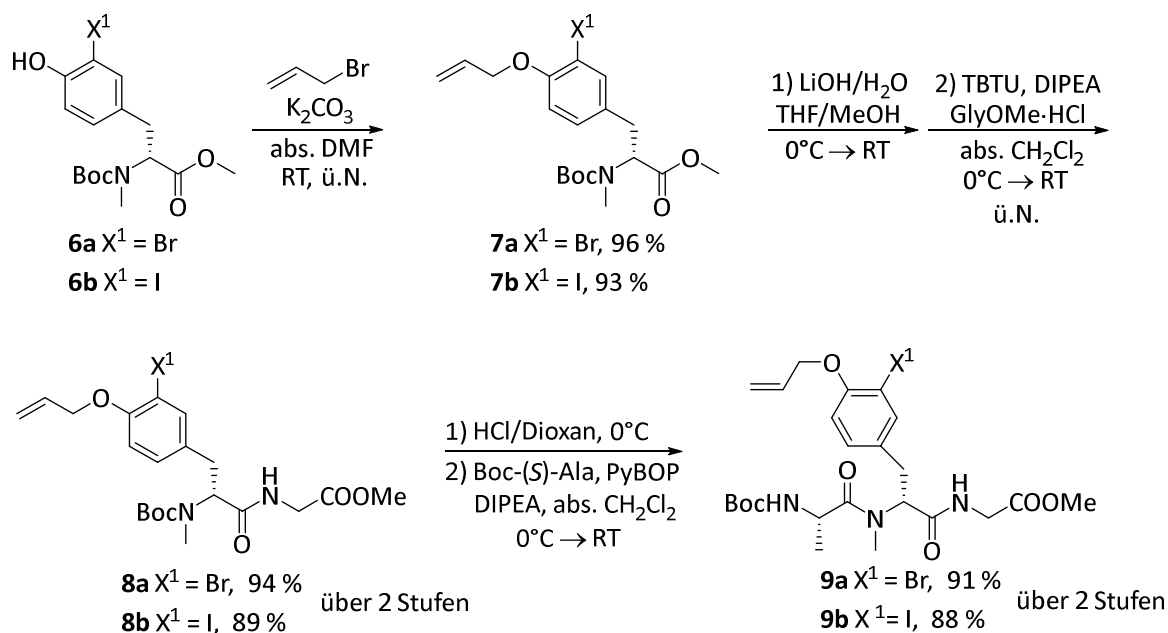
4.3.1 Synthesevariante 1

Ausgehend vom literaturbekannten (*R*)-Boc-*N*-Methyl-tyrosin-methylester^[134,145,146] wurde eine Monobromierung mit Pyridiniumbromidperbromid in Chloroform durchgeführt (Schema 4.4).^[147] Das gewünschte Tyrosinderivat **6a** konnte mit 71 % Ausbeute erhalten werden. Für die Iodierung wurde Chloramin-T und Kaliumiodid verwendet^[148], wodurch das iodierte Tyrosin **6b** mit 67 % Ausbeute isoliert werden konnte.



Schema 4.4 Bromierung und Iodierung von Boc-*N*-Me-Tyr-OMe

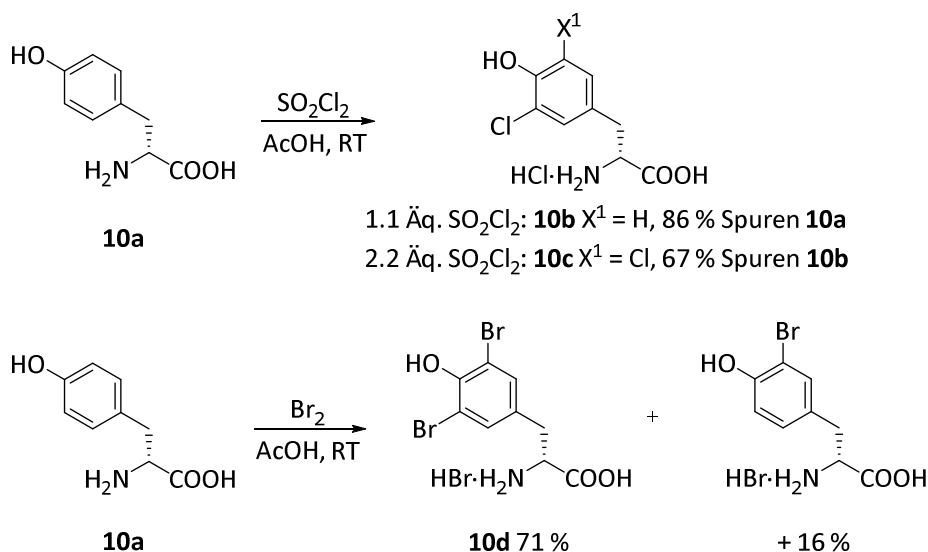
Die halogenierten Tyrosine **6a** und **6b** wurden anschließend mit sehr guter Ausbeute an der Hydroxyfunktion allylgeschützt (Schema 4.5). Verseifung der Methylester **7a-b** und nachfolgende Knüpfung von Glycin-methylester-Hydrochlorid mit TBTU führten zu den gewünschten Dipeptiden **8a-b**, ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten. Im nächsten Schritt wurde die Boc-Schutzgruppe mit HCl/Dioxan-Lösung gespalten und mit dem Reagenz PyBOP^[149], das für *N*-methylierte Aminosäuren geeignet ist, Boc-(*S*)-Alanin an das sekundäre Amin geknüpft. Auf diese Weise wurden die entsprechenden Tripeptide **9a-b** mit exzellenten Ausbeuten von 88–91 % über zwei Stufen erhalten.



Schema 4.5 Synthese des monobromierten und -iodierten Tripeptids **9a-b**

4.3.2 Synthesevariante 2

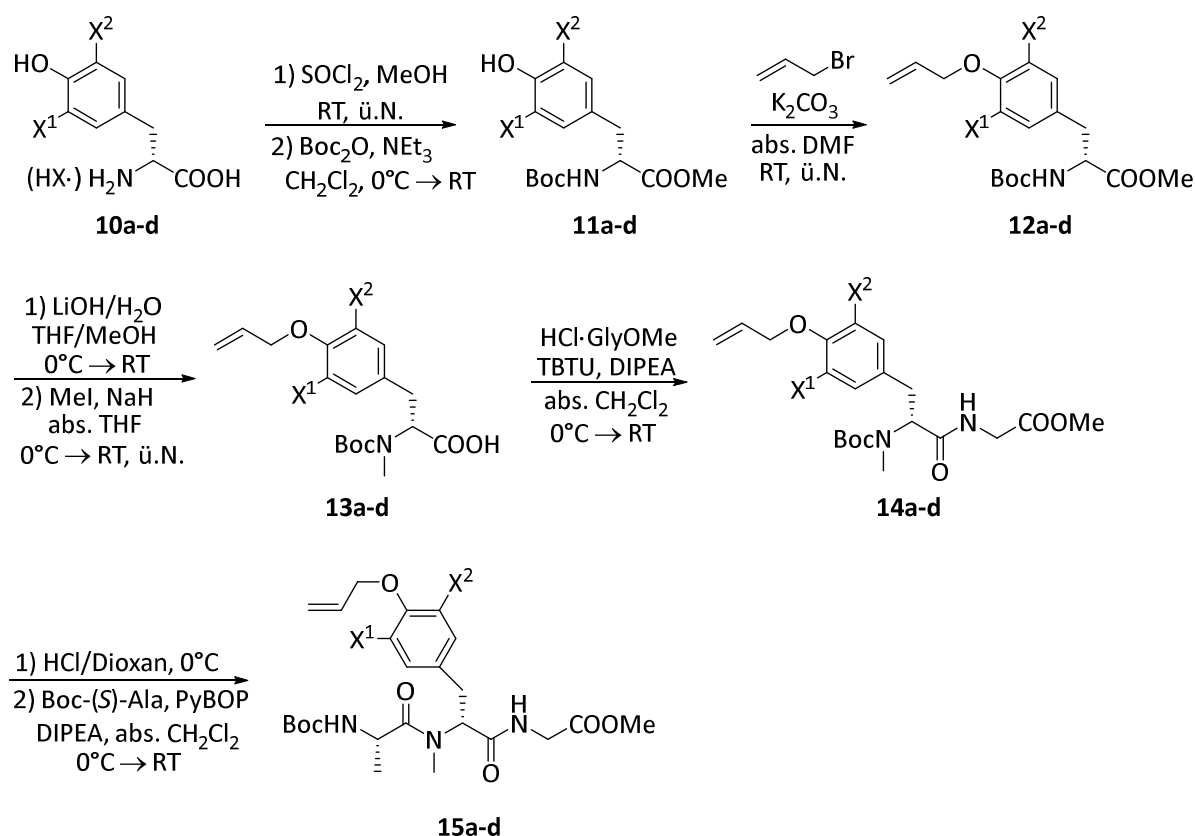
Die Mono- und Doppelchlorierung von (*R*)-Tyrosin **10a** wurde mit 1.1 Äq. bzw. 2.2 Äq. Sulfurylchlorid in Eisessig bei Raumtemperatur durchgeführt (Schema 4.6).^[150,151] Das monochlorierte Derivat **10b** konnte mit 86 % Ausbeute isoliert werden, wobei Spuren des Edukts enthalten waren. Die Doppelchlorierung lieferte das gewünschte Tyrosin **10c** mit 67 % Ausbeute. Dieses war allerdings mit Spuren des monochlorierten Tyrosins **10b** verunreinigt. Die Verunreinigungen konnten jedoch auf der Boc-geschützten Stufe **11b-c** säulenchromatographisch abgetrennt werden. Die Doppelbromierung wurde mit Brom in Eisessig durchgeführt.^[151] Dabei wurde eine Mischung aus gewünschtem Produkt **10d** und monobromiertem Tyrosin, welches auf der nächsten Stufe abgetrennt wurde, erhalten.



Schema 4.6 Chlorierung und Bromierung von (*R*)-Tyrosin

Das nicht-halogenierte (*R*)-Tyrosin **10a** sowie die halogenierten (*R*)-Derivate **10b-d** wurden danach mit Thionylchlorid in Methanol zum Methylester umgesetzt und anschließend mit Boc_2O am *N*-Terminus Boc-geschützt (Tabelle 4.1). Die *N*-geschützten Tyrosinderivate **11a-d** konnten auf diese Weise, nach Abtrennung der zuvor erwähnten Nebenprodukte, mit guten Ausbeuten über 2 Stufen erhalten werden.

Tabelle 4.1 Synthese der Tripeptide **15a-d**; ^[a] über zwei Stufen; ^[b] über drei Stufen



| Eintrag | Derivat | X^1 | X^2 | Ausbeute ^[a] | Ausbeute | Ausbeute ^[a] | Ausbeute | Ausbeute ^[a] |
|---------|---------|--------------|--------------|-------------------------|----------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| | | | | 11 [%] | 12 [%] | 13 [%] | 14 [%] | 15 [%] |
| 1 | a | H | H | 81 | 94 | 93 | 88 | 88 |
| 2 | b | Cl | H | 75 | 98 | 92 | 96 | 87 |
| 3 | c | Cl | Cl | 75 | 91 | 96 | 93 | 92 |
| 4 | d | Br | Br | 71 | 94 | - | 87 ^[b] | 86 |

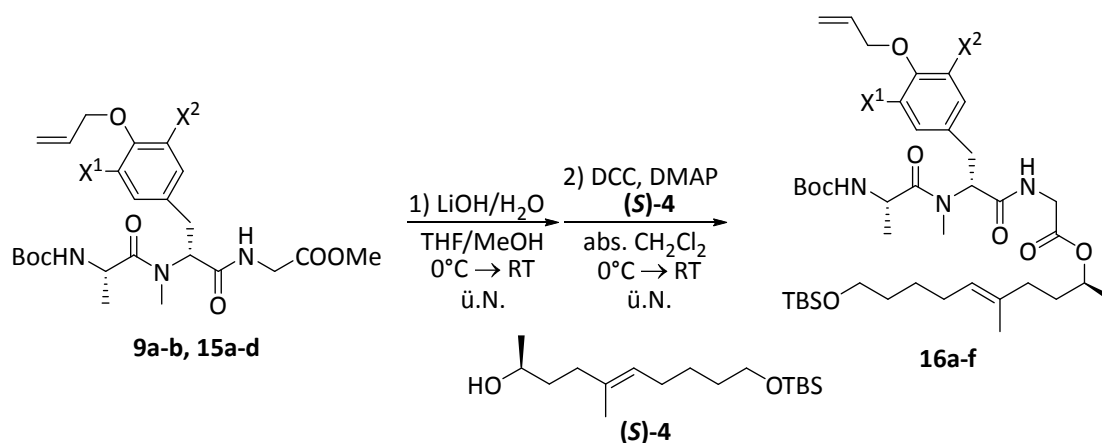
Die darauffolgende Allyl-Schätzung der Hydroxyfunktion verlief ebenfalls mit exzellenten Ausbeuten und lieferte die vollständig geschützten Derivate. Nun fehlte noch die Einführung der Methylgruppe am Aminosäure-Stickstoff. Hierfür wurden die Methylester **12a-d** mit Lithiumhydroxid verseift und danach mit Methyljodid und Natriumhydrid in abs. THF umgesetzt, wodurch die gewünschten *N*-methylierten Aminosäuren **13a-d** mit sehr guten Ausbeuten erhalten wurden. Diese wurden dann mit dem Knüpfungsreagenz TBTU und Glycinmethylester-Hydrochlorid in Anwesenheit der Base DIPEA zu den entsprechenden Dipeptiden

14a-d umgesetzt. Die Ausbeuten für die Knüpfung der Dipeptide **14a-c** liegen im Bereich von 88–96 %. Im Fall von Derivat **14d** ist die Ausbeute von 87 % über drei Stufen angegeben. Für die Synthese der Tripeptide **15a-d** wurden die Dipeptide **14a-d** mit HCl/Dioxan-Lösung Boc-entschützt und anschließend mit PyBOP und Boc-(S)-Alanin umgesetzt. Auch hier konnten konstante und sehr gute Ausbeuten erzielt werden.

4.4 Synthese der linearen Depsipeptide und der Cyclisierungsvorstufen

Um die Synthese der linearen Depsipeptide **16a-f** zu realisieren, wurden die entsprechenden Tripeptide zuerst mit Lithiumhydroxid bei 0°C verseift und im Anschluss in einer Steglich-Veresterung^[152] mit den Reagenzien DCC/DMAP und dem enantiomerenreinen Alkohol (**S**)-**4** in abs. Dichlormethan umgesetzt (Tabelle 4.2). Bei Verwendung eines leichten Überschusses an Alkohol (**S**)-**4** konnten sehr gute Ausbeuten von 71–89 % erzielt werden. Im Fall von Derivat **16c** führt der Einsatz von Tripeptid und Alkohol im Verhältnis 1:1 zu einer leicht schlechteren Ausbeute von 67 %.

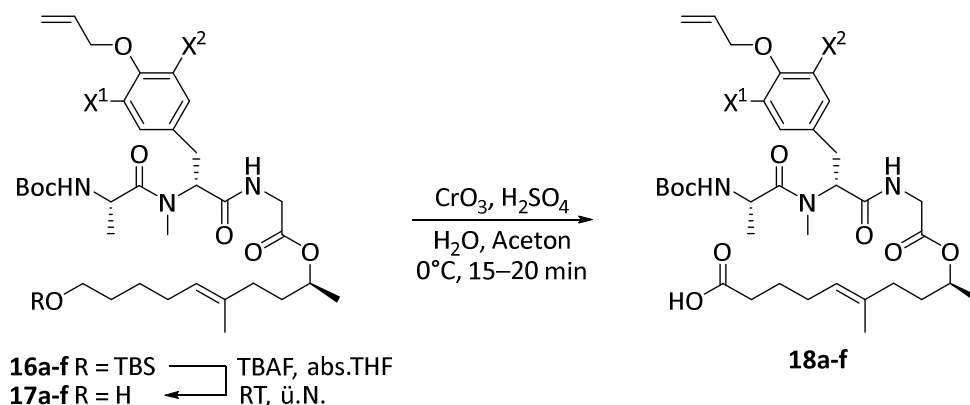
Tabelle 4.2 Synthese der linearen Depsipeptide **16a-f**; ^[a] über zwei Stufen



| Eintrag | Derivat | X ¹ | X ² | Äq. Tripeptid | Äq. Alkohol | Ausbeute ^[a] [%] |
|---------|---------|----------------|----------------|---------------|-------------|-----------------------------|
| 1 | 16a | Br | H | 1.0 | 1.2 | 78 |
| 2 | 16b | I | H | 1.0 | 1.2 | 71 |
| 3 | 16c | H | H | 1.0 | 1.0 | 67 |
| 4 | 16d | Cl | H | 1.0 | 1.2 | 87 |
| 5 | 16e | Cl | Cl | 1.0 | 1.2 | 88 |
| 6 | 16f | Br | Br | 1.0 | 1.2 | 89 |

Durch nachfolgende Silyl-Entschützung mit TBAF in abs. THF bei Raumtemperatur konnten die entsprechenden primären Alkohole **17a-f** mit guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 4.3). Anschließende Oxidation zur Säure stellte sich anfangs als etwas schwierig heraus. Die Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd funktionierte zum Beispiel ohne Probleme, jedoch konnte weitere Lindgren-Pinnick-Oxidation zur Säure mit Natriumchlorit trotz Einsatz eines *Scavengers* nicht realisiert werden, denn die entstehende hypochlorige Säure HOCl addierte an die dreifach substituierte Doppelbindung des Produkts. Auch andere Oxidationsreagenzien wie CrO₃ mit Pyridin (Collins-Reagenz), PDC (Cornforth-Reagenz) und TEMPO lieferten schlechtere Ergebnisse als die letztendlich verwendete Jones-Oxidation^[153] mit CrO₃ im sauren Medium. Auf diese Weise konnten die gewünschten Cyclisierungsvorstufen **18a-f** mit etwas schwankenden Ausbeuten erhalten werden. Grund hierfür ist die Konkurrenz der Boc-Entschützung zur Oxidation. Die Reaktion darf nicht zu früh, aber auch nicht zu spät abgebrochen werden, um die optimale Ausbeute zu erzielen. Der richtige Zeitpunkt des Abbruchs ist aufgrund der schnellen Reaktionsgeschwindigkeit schwer zu bestimmen. Versuche, die Reaktionsmischung nach der Reaktion mit Base zu neutralisieren und das entschützte Amin erneut mit Boc₂O zu schützen, scheiterten aufgrund von Chromniederschlägen, welche die Aufarbeitung erschwerten. Desweiteren könnte unter den sauren Bedingungen auch die Doppelbindung im Polyketidteil angegriffen werden (Kapitel 4.5).

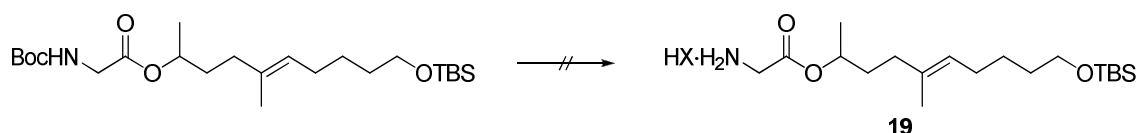
Tabelle 4.3 Synthese der Cyclisierungsvorstufen **18a-f**



| Eintrag | Derivat | X ¹ | X ² | Ausbeute 17 [%] | Ausbeute 18 [%] |
|---------|---------|----------------|----------------|--------------------|--------------------|
| 1 | a | Br | H | 86 | 76 |
| 2 | b | I | H | 84 | 59 |
| 3 | c | H | H | 92 | 64 |
| 4 | d | Cl | H | 90 | 53 |
| 5 | e | Cl | Cl | 86 | 50 |
| 6 | f | Br | Br | 85 | 46 |

4.5 Makrolactamisierung der Boc-geschützten Vorstufe

Zuvor durchgeführte Testreaktionen zur Boc-Entschützung an dem in *Schema 4.7* gezeigten Boc-Glycinester zur entsprechenden entschützten Verbindung **19** als Hydrochlorid oder TFA-Salz zeigten, dass die dreifach substituierte Doppelbindung des Polyketidalkohols sehr empfindlich gegen Säure ist. Dies steht auch im Einklang mit Ergebnissen aus einer vorheriger Arbeit.^[134] Die Makrolactamisierung sollte über die Schmidt'sche Pentafluorphenol-Methode^[154] realisiert werden. Dafür sollte an der Säurefunktion zuerst der Aktivester hergestellt und dann der *N*-Terminus Boc-entschützt werden. Allerdings ist eine Isolierung des freien Amins aufgrund des Aktivesters nicht möglich, weshalb das Hydrochlorid oder das TFA-Salz benötigt wurde. Diese konnten aber nicht durch Einengen des Lösungsmittels im sauren Medium (HCl oder TFA) erhalten werden, da die dreifach substituierte Doppelbindung diesen Bedingungen nicht standhielt. Deswegen musste ein Cyclisierungsprotokoll entwickelt werden, bei dem die Reaktionslösung nicht unter sauren Bedingungen aufkonzentriert wurde.

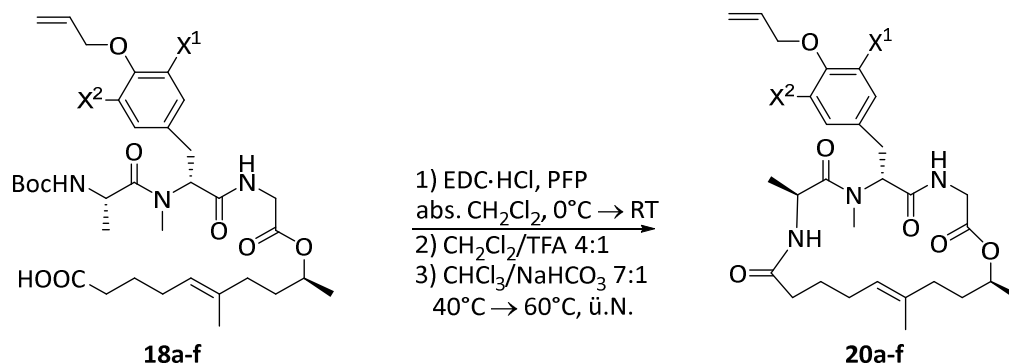


Schema 4.7 Boc-Entschützung einer Testverbindung

Dafür wurde zunächst durch Umsetzung der Säure mit Pentafluorphenol und EDC-Hydrochlorid der gewünschte Aktivester hergestellt (*Tabelle 4.4*). Nach Abtrennung des Harnstoffs durch wässrige Aufarbeitung wurde dieser ohne weitere Aufreinigung in einer Boc-Entschützung mit Trifluoressigsäure eingesetzt. Nach beendeter Entschützung wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt und nach dem Ruggli-Ziegler'schen Verdünnungsprinzip langsam bei 40°C zu einem Zweiphasengemisch aus Chloroform und Natriumhydrogencarbonat (7:1, 0.0025 M) getropft.

Für das nicht-halogenierte und die monohalogenierten Derivate **20a-d** wurden auf diese Weise sehr gute Ausbeuten zwischen 55 und 63 % über drei Stufen erhalten. Für die doppelt halogenierten Derivate **20e-f** lagen die Ausbeuten mit 46–50 % etwas niedriger. Im Fall **20b** wurde auch testweise einmal das Verhältnis von Chloroform zu Natriumhydrogencarbonat-Lösung umgedreht (1:7), da so in der Emulsion die organische Phase kleinere, fein verteilte Tröpfchen bilden müsste. Allerdings führte die Phaseninversion zu einer niedrigeren Ausbeute von 45 %, was darauf schließen lässt, dass die Cyclisierung unter hoher Verdünnung ablaufen muss, um die intermolekulare Reaktion der linearen Dipeptide zu unterdrücken.

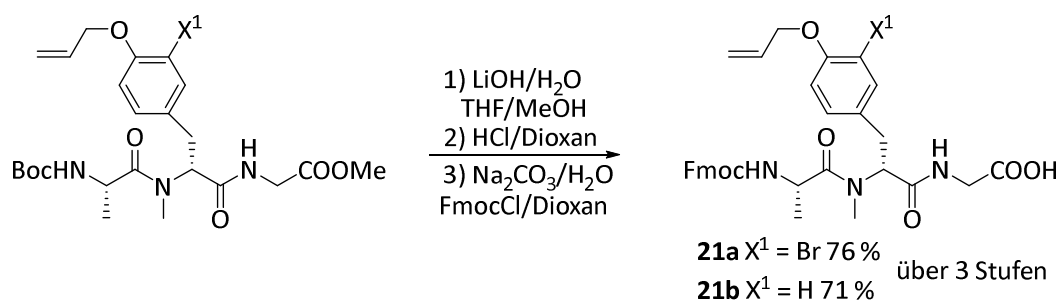
Tabelle 4.4 Synthese der vereinfachten cyclischen Depsipeptide **20a-f** via Makrolactamisierung; ^[a] über drei Stufen; ^[b] in 1) kat. Mengen DMAP



| Eintrag | Derivat | X ¹ | X ² | Ausbeute ^[a] [%] |
|---------|---------|----------------|----------------|--------------------------------|
| 1 | 20a | Br | H | 55 |
| 2 | 20b | I | H | 59 |
| 3 | 20c | H | H | 63 |
| 4 | 20d | Cl | H | 59 ^[b] |
| 5 | 20e | Cl | Cl | 50 ^[b] |
| 6 | 20f | Br | Br | 46 ^[b] |

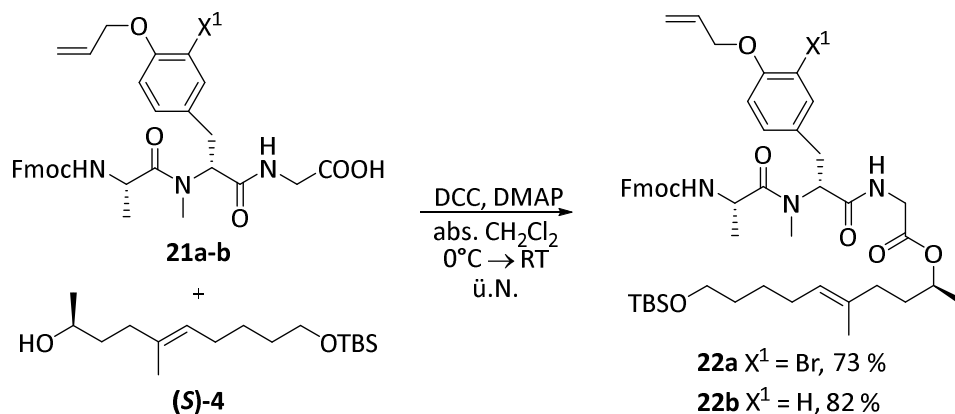
4.6 Austausch der Schutzgruppe am N-Terminus

Parallel zur Entwicklung des Cyclisierungsprotokolls für die Boc-geschützte Vorstufe wurde als Alternative die Schutzgruppe am N-Terminus einfach ausgetauscht. Anstatt der Boc-Schutzgruppe, welche im Säuren gespalten wird, wurde die Fmoc-Schutzgruppe gewählt, welche im Basischen entfernt werden kann. Dafür wurden die entsprechenden Boc-geschützten Tripeptide mit Lithiumhydroxid verseift, danach mit HCl/Dioxan-Lösung Boc-entschützt und anschließend mit Fmoc-Chlorid in Dioxan und in Anwesenheit der Base Natriumcarbonat nochmals geschützt (*Schema 4.8*). So konnten die Fmoc-geschützten Tripeptide **21a-b** mit guten Ausbeuten über drei Stufen erhalten werden.



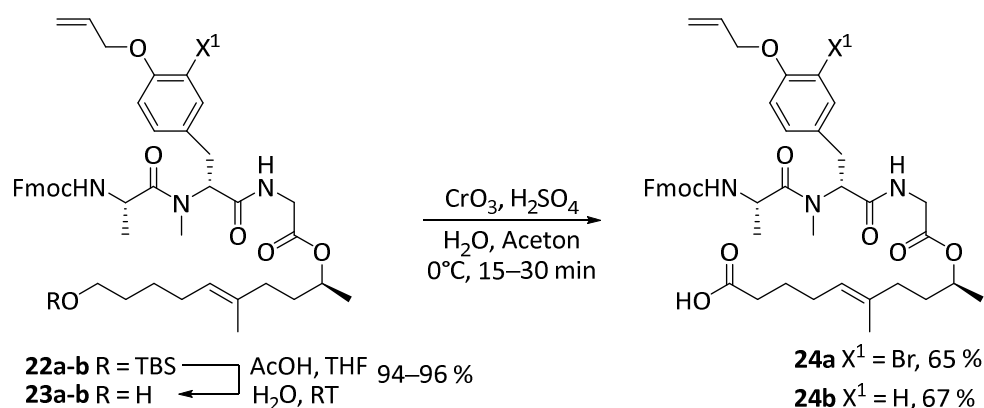
Schema 4.8 Synthese der Fmoc-geschützten Tripeptide **21a-b**

Nach dieser Umschützungssequenz wurden die Fmoc-geschützten Tripeptidsäuren **21a-b** mit dem Polyketidalkohol (**S**)-**4** in einer Steglich-Veresterung mit DCC/DMAP zu den gewünschten linearen Depsipeptiden **22a-b** umgesetzt (*Schema 4.9*). Diese konnten ebenfalls mit guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 4.9 Synthese der Fmoc-geschützten linearen Depsipeptide **22a-b**

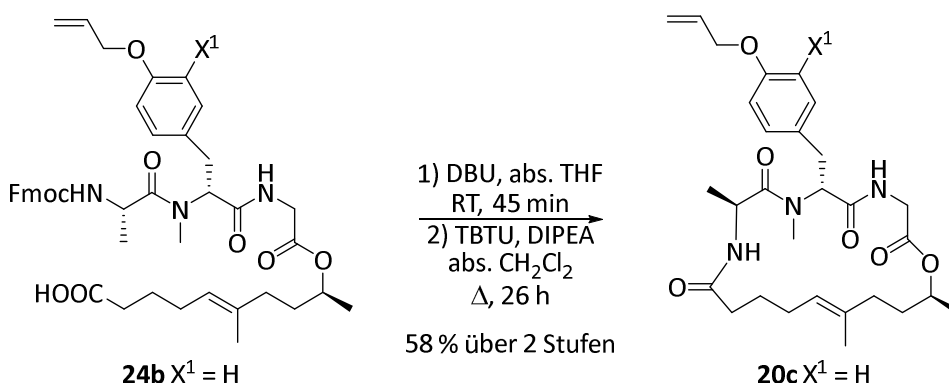
Im nächsten Schritt sollte die TBS-Schutzgruppe entfernt werden. Vorheriges Entschützungsprotokoll mit TBAF konnte hier aufgrund der basischen Eigenschaften des Fluorids nicht übertragen werden, da die Fmoc-Schutzgruppe basenlabil ist. Deshalb wurde auf eine Entschützung im sauren Medium mit Essigsäure in einer THF/Wasser-Mischung zurückgegriffen (*Schema 4.10*), wodurch die Alkohole **23a-b** mit exzellenten Ausbeuten erhalten werden konnten. Anschließende Jones-Oxidation zu den entsprechenden Säuren **24a-b** konnten mit guten und konstanten Ausbeuten realisiert werden.



Schema 4.10 Synthese der Fmoc-geschützten Cyclisierungsvorstufen **24a-b** via Jones-Oxidation

4.6.1 Makrolactamisierung der Fmoc-geschützten Vorstufe

Unzählige Optimierungsversuche für Entschützung, Aktivierung und Cyclisierung zeigten, dass die Fmoc-Entschützung der linearen Vorstufe **24b** unter konzentrierten Bedingungen ablaufen muss, damit diese schnell beendet ist, während die Cyclisierung nur unter hoher Verdünnung zu akzeptablen Ausbeuten führte. Die Fmoc-Entschützung wurde daher mit DBU in THF (0.1 M) durchgeführt und war innerhalb von 45 min beendet (*Schema 4.11*). Im Anschluss wurde die vollständig entschützte Cyclisierungsvorstufe ohne weitere Aufreinigung in hoher Verdünnung in Dichlormethan (0.005 M) mit jeweils 3 Äquivalenten TBTU und DIPEA für 26 Stunden unter Rückfluss umgesetzt. Auf diese Weise konnte für das gewünschte, cyclische Depsipeptid **20c** eine sehr gute Ausbeute von 58 % über zwei Stufen erzielt werden.

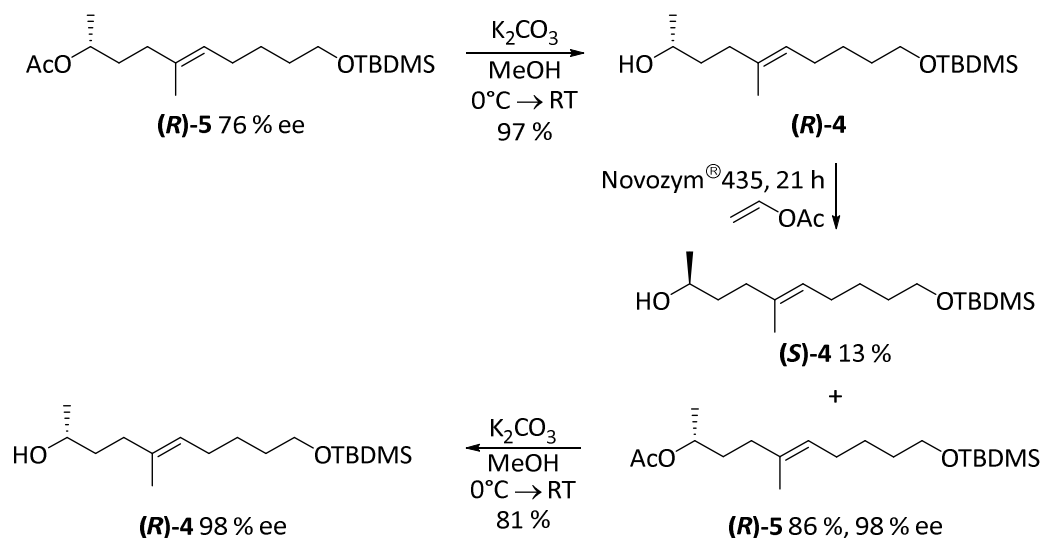


Schema 4.11 Synthese des Makrocyclus **16c** via Makrolactamisierung der Fmoc-geschützten Vorstufe

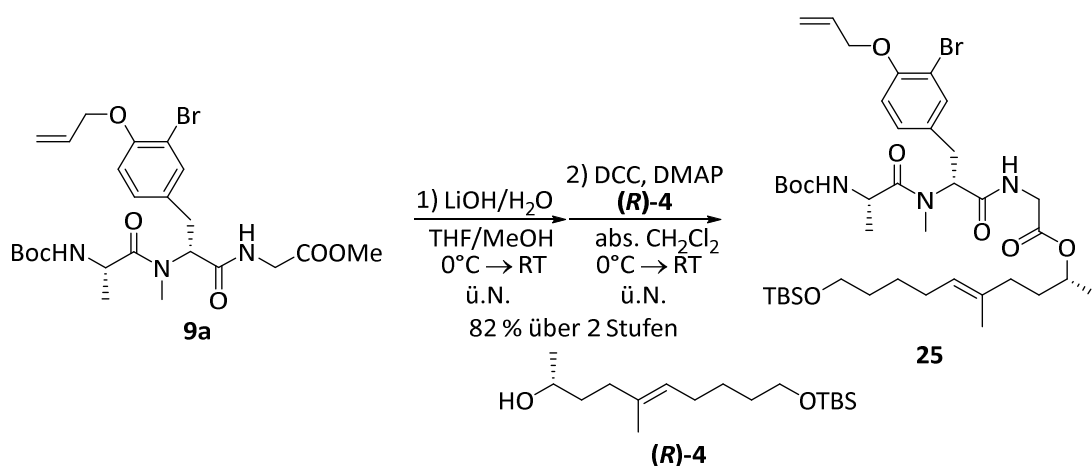
4.7 Synthese des Makrocyclus mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil

Um durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen den Einfluss des Stereozentrums auf die Aktivität untersuchen zu können, sollte auch ein cyclisches Derivat mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil hergestellt werden. Die enzymatische Racematspaltung des racemischen Alkohols (*rac*)-**4** mit Novozym[®] 435 stoppt nicht bei 50 % Umsatz und die Racematspaltungen wurden im Allgemeinen erst etwas später gestoppt, um sicher zu gehen das nur der gewünschte, enantiomerenreine Alkohol (*S*)-**4** erhalten wird. Durch leichte Überreaktion ist der Enantiomerenüberschuss des Acetats (*R*)-**5** aus der Racematspaltung nicht ausreichend hoch und wurde deshalb vor Knüpfung ans Tripeptid erhöht, indem das Acetat (*R*)-**5** mit Kaliumcarbonat in Methanol zum Alkohol (*R*)-**4** verseift wurde und dieser wiederum in der enzymatischen Racematspaltung eingesetzt wurde (*Schema 4.12*). Nur dieses Mal wurde die Reaktion schon etwas früher nach 21 Stunden abgebrochen, damit nur der Alkohol (*R*)-**4** zum Acetat (*R*)-**5** umgesetzt wurde und Alkohol (*S*)-**4** übrig blieb. Auf diese Weise konnte das Acetat (*R*)-**5** mit 98 % ee erhalten werden. Im Anschluss wurde dieses mit guter Ausbeute von 81 % zum Alkohol (*R*)-**4** umgesetzt. Nachfolgend wurde dieser in der Steglich-Veresterung mit dem

zuvor verseiften Tripeptid **9a** umgesetzt (*Schema 4.13*). Dadurch wurde das gewünschte lineare Depsipeptid **25** mit invertiertem Stereozentrum zugänglich.

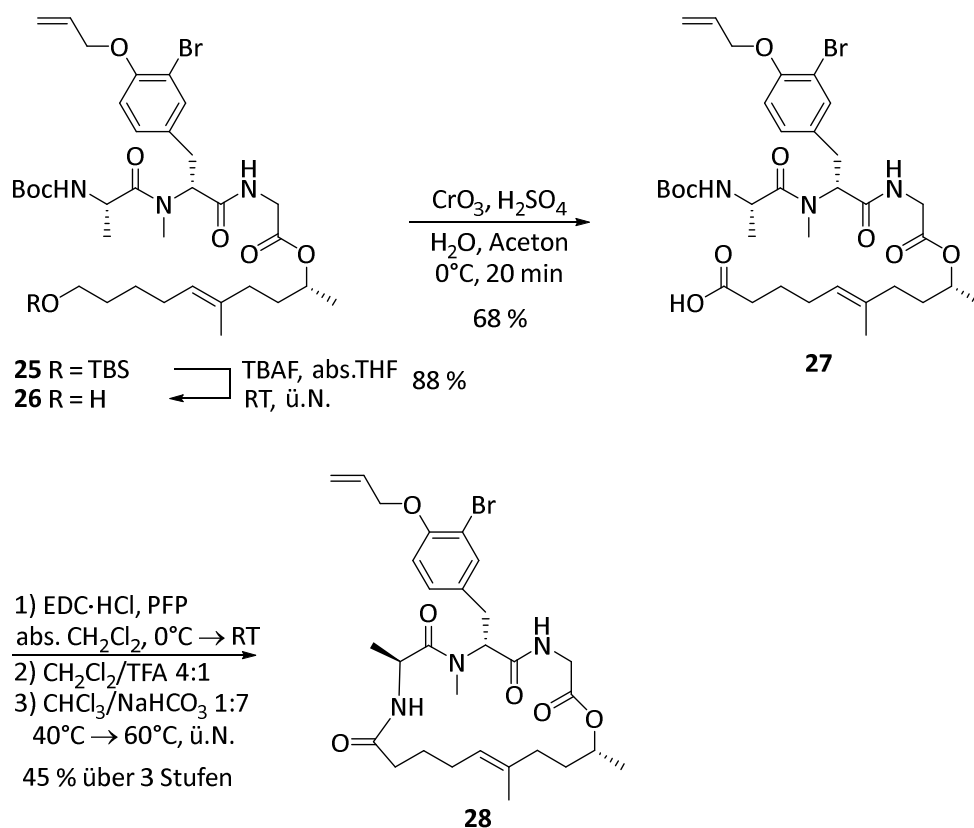


Schema 4.12 Anreicherung des Enantiomerenüberschusses von **(R)-4**



Schema 4.13 Synthese des linearen Depsipeptids **25** mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil

Im Anschluss wurde der silyl-geschützte Alkohol **25** nach vorherigem Protokoll mit TBAF entschützt (*Schema 4.14*). Der gewünschte Alkohol **26** wurde anschließend in einer Jones-Oxidation zur Säure **27** umgesetzt. Schließlich wurde mit EDC-Hydrochlorid der Pentafluorphenylester hergestellt, dieser mit TFA in Dichlormethan Boc-entschützt und im Verhältnis $\text{CHCl}_3/\text{NaHCO}_3$ 1:7 cyclisiert, wodurch das gewünschte cyclische Depsipeptid **28** mit invertiertem Stereozentrum mit einer Ausbeute von 45 % erhalten wurde. Bei umgekehrtem Phasenverhältnis wurden nur 35 % Ausbeute erhalten.



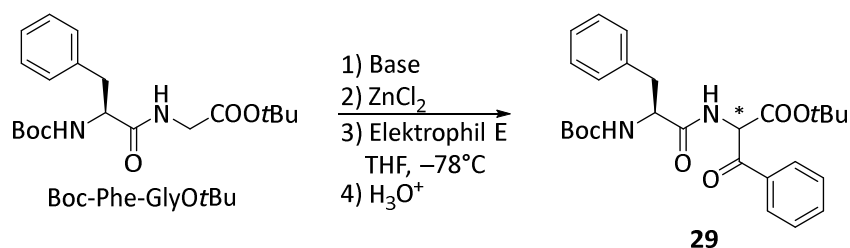
Schema 4.14 Synthese des Makrocyclus **28** mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil

4.8 Nachträgliche Peptid-Modifizierungen zur Synthese der unnatürlichen Aminosäure

4.8.1 Acylierungen am Dipeptid

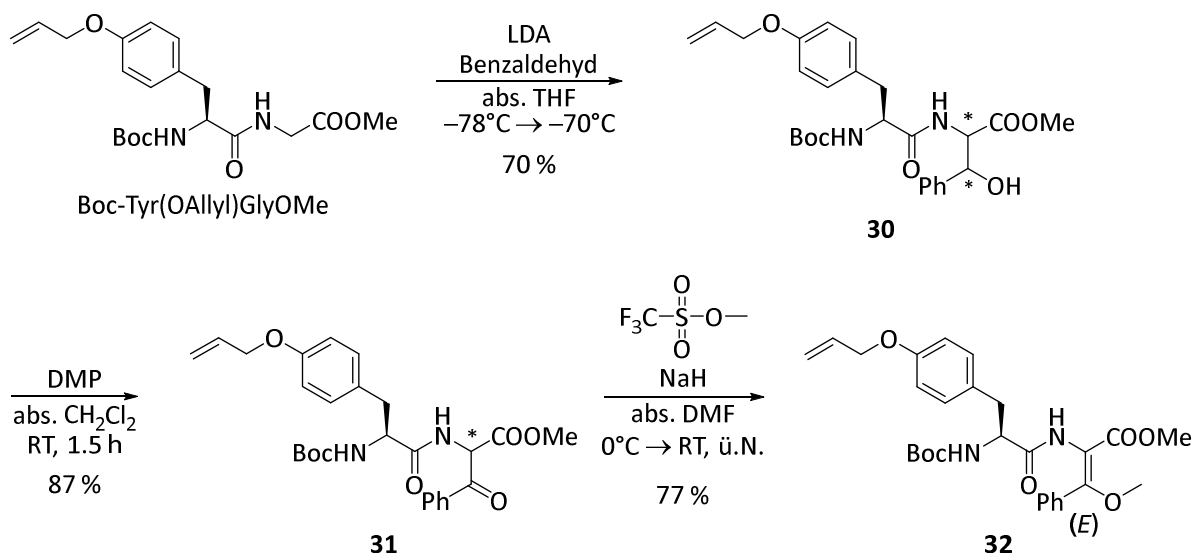
Um die unnatürliche β -Ketoaminosäure aufzubauen, sollte ausgehend von einer Glycin-Einheit eine *Backbone*-Modifizierung durchgeführt werden (*Kapitel 4.1*). Ein Acylierungsprotokoll zum Aufbau von α -Amino- β -Ketoestern an chelatisierten Glycinesterenolaten wurde bereits im Arbeitskreis Kazmaier entwickelt^[155] und sollte nun auf das Testdipeptid Boc-Phenylalanyl-Glycin-*tert*-butylester übertragen werden (*Tabelle 4.5*). Jedoch lieferte die *C*-Benzoylierung des Dipeptids mit der Base LHMDS und dem Elektrophil Benzoylchlorid das gewünschte Produkt **29** nur in Ausbeuten von 20–24 %. Der Wechsel des Elektrophils zum Benzoessäuremethylester ließ zwar die Ausbeute um 10 % ansteigen, allerdings war das noch nicht zufriedenstellend. Mit der stärkeren Base LDA konnte die Ausbeute an Produkt **29** nochmals auf 43 % gesteigert werden. Vorherige Versuche an chelatisierten Glycinesterenolaten zeigten bei Verwendung der Base LDA *N*-Benzoylierung als Nebenreaktion.^[155] Im Hinblick auf die spätere Anwendung am Makrocyclus, bei der voraussichtlich die stärkere Base LDA bessere Ergebnisse liefert und aufgrund der niedrigen Ausbeute wurde im nächsten Schritt als Alternative eine zweistufige Sequenz aus Aldol-Reaktion mit anschließender DMP-Oxidation am Dipeptid Boc-Tyr(OAllyl)GlyOMe untersucht (*Schema 4.15*).

Tabelle 4.5 Acylierung am Dipeptid Boc-Phe-GlyOtBu



| Eintrag | Äq. Elektrophil | Äq. Base | Ausbeute 29 [%] |
|---------|-----------------|-----------|--------------------|
| 1 | 1.1 BzCl | 4.0 LHMDs | 20 |
| 2 | 1.2 BzCl | 5.0 LHMDs | 24 |
| 3 | 1.2 BzOMe | 3.5 LHMDs | 34 |
| 4 | 1.5 BzCl | 4.0 LDA | 43 |

Durch Umsetzung des Testdipeptids mit 3.5 Äquivalenten LDA und 1.2 Äquivalenten Benzaldehyd bei tiefen Temperaturen konnte das gewünschte Aldolprodukt **30** als Diastereomerenmischung mit einer guten Ausbeute erhalten werden. Zwar entsteht bei der Aldolreaktion ein Gemisch mehrerer Stereoisomere, dies ist jedoch für die Synthese des Naturstoffs Miuraenamid völlig irrelevant, da die stereogenen Zentren in nachfolgenden Schritten wieder entfernt werden. In der nächsten Reaktion wurde das Aldolprodukt **30** in der Dess-Martin-Oxidation eingesetzt. Die benötigte Benzoylgruppe konnte so mit einer Ausbeute von 61 % über zwei Stufen eingeführt werden.

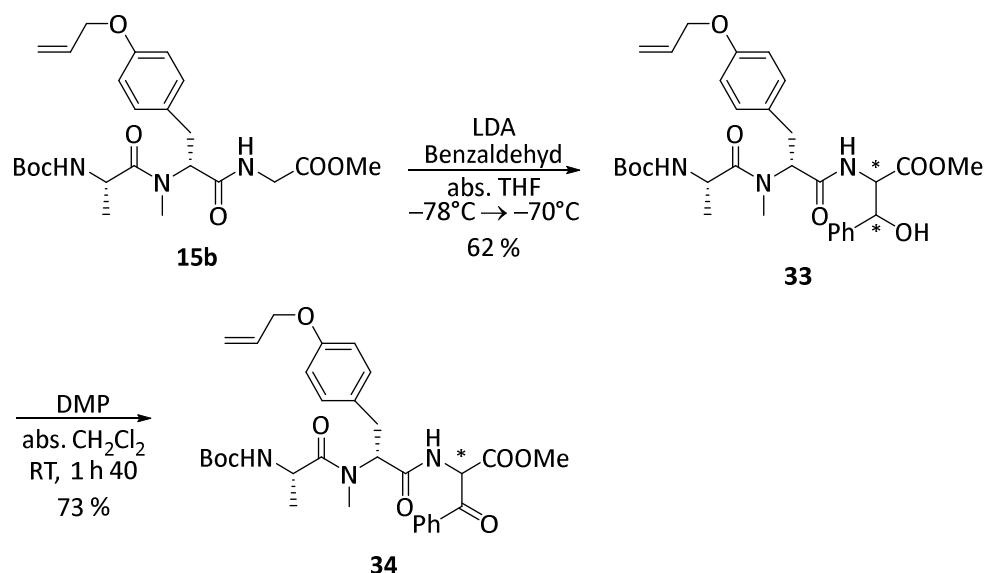


Schema 4.15 Aldol- und DMP-Reaktion am Dipeptid und Enolethersynthese

Danach wurde die Enoletersynthese durch *O*-Methylierung des acylierten Dipeptids **31** genauer untersucht (*Schema 4.15*). Optimierungsversuche mit zahlreichen Kombinationen aus Methylierungsreagenzien und Base wie z.B. Methyljodid/NaH, Methyltriflat/NaOMe, Wagner-Meerwein-Salz/Protonenschwamm, Dimethylsulfat/NaH oder Methyltriflat/NaH zeigten, dass jeweils 1.1 Äquivalente Methyltriflat und Natriumhydrid als Reagenzien der Wahl selektiv zu einem *O*-methylierten Isomer **32** führen. Die Konfiguration des Enoleters wurde durch *H,H*-NOESY-Messungen, welche Wechselwirkungen zwischen koppelnden Kerndipolen über den Raum zeigen, bestimmt. Die Kopplung des α -Wasserstoffatoms vom Tyrosin mit dem Phenylring der β -Methoxyacrylat-Einheit, aber nicht mit der Methylgruppe der Methoxyfunktion weist eindeutig auf eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung hin.

4.8.2 Nachträgliche Peptid-Modifizierung am Tripeptid

Am Tripeptid **15b** wurde dann im Weiteren die Aldolreaktion nochmals optimiert. Dabei konnten mit der Base LDA bessere Ergebnisse als mit LHMDs erzielt werden. Mit 3.5 Äquivalente LDA konnte das gewünschte Aldolprodukt **33** mit 47 % Ausbeute erhalten werden. Außerdem wurden nur 21 % Edukt reisoliert. Durch Erhöhung der Basenäquivalente auf 4.5 verbesserte sich die Ausbeute, wobei kein Edukt mehr reisoliert werden konnte. Für das modifizierte Tripeptid **33** konnte schließlich eine gute Ausbeute von 62 % erzielt werden (*Schema 4.16*). Darauf folgende Dess-Martin-Oxidation zum acylierten Tripeptid **34** konnte mit guter Ausbeute realisiert werden.



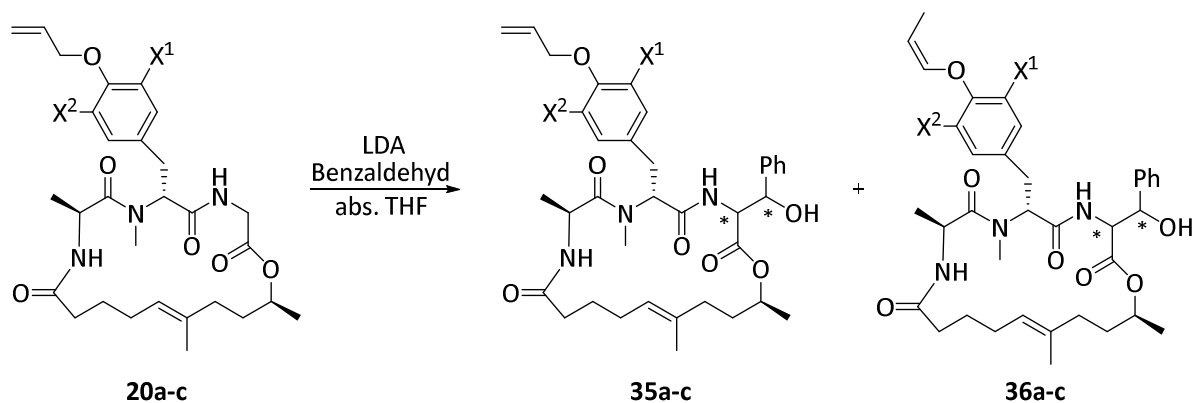
Schema 4.16 Aldol- und DMP-Reaktion am Tripeptid **15b**

4.9 Synthese von Miuraenamid A, D, und E

4.9.1 Aldol- und DMP-Reaktion am Makrocyclus

Nun konnten die zuvor optimierten Bedingungen am Makrocyclus getestet werden (Tabelle 4.6). Im Folgenden wurden 5.0 Äquivalente LDA benutzt, da die vorherigen Optimierungen der Basenäquivalente zeigten, dass die Ausbeute mit den Äquivalenten an Base steigt und da Arbeiten von Seebach *et al.* zeigen, dass ein Überschuss an LDA zu einer besseren Löslichkeit von polylithiierten Peptiden unter aprotischen Bedingungen bei tiefer Temperatur führt (Kapitel 2.5.2). Die Deprotonierung der Makrocyclen **20a-c** mit LDA führte zu einer tiefroten Enolatlösung, zu welcher nach 5–10 min 2 Äquivalente Benzaldehyd hinzugegeben wurden. Im Fall des monobromierten und des nicht-halogenierten Derivats **20a** und **20c** wurde die Reaktionsmischung jeweils 90 min gerührt und bei -70°C bzw. -60°C hydrolysiert (Eintrag 1 und 3). Dadurch konnten 63–66 % des gewünschten Aldolproduktes **35a** bzw. **35c** als Diastereerenmischung erhalten werden. Allerdings wurde bei längerer Reaktionszeit und leichtem Erwärmen der Aldol-Reaktion aufgrund des Basenüberschusses in geringen Mengen eine basenkatalysierte Isomerisierung der Allylschutzgruppe zum (*Z*)-Vinylether **36a** bzw. **36c** beobachtet. Genau diese Reaktion der Isomerisierung von Allylethern initiiert durch LDA wurde auch schon 2010 von Williard *et al.* beobachtet und publiziert.^[156]

Tabelle 4.6 Synthese der makrocyclischen Aldolprodukte **35a-c**

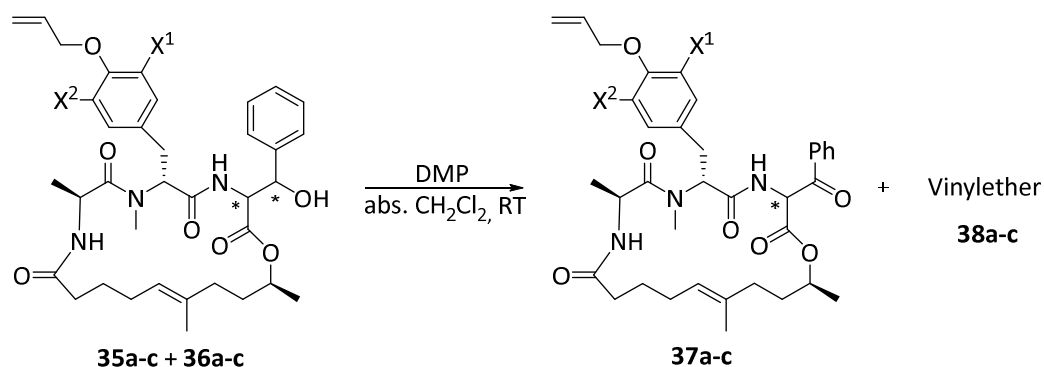


| Eintrag | Derivat | X^1 | X^2 | Temp. [$^{\circ}\text{C}$] | Zeit [min] | Gesamt-ausbeute [%] | Vinylether 36 [%] |
|---------|---------|-------|-------|-------------------------------------------------------|------------|---------------------|-------------------|
| 1 | a | Br | H | $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -70^{\circ}\text{C}$ | 90 | 66 | 2 |
| 2 | b | I | H | -78°C | 35 | 58 | - |
| 3 | c | H | H | $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -60^{\circ}\text{C}$ | 90 | 63 | < 10 |

Das oxidierte Isomerisierungsprodukt **38a** und **38c** wurde durch LC-MS-Analyse der Oxidationsprodukte **37a** und **37c** entdeckt und durch spätere Isolierung identifiziert. Auf der Stufe der Aldol- sowie der Oxidationsprodukte konnte der entsprechende Vinylether nicht abgetrennt werden, was jedoch die weitere Synthese nicht beeinträchtigte. Die angegebenen Ausbeuten des Vinylethers (*Tabelle 4.6 und 4.7*) wurden aus dem Verhältnis im $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der jeweiligen Mischungen berechnet. Im Fall vom monoiodierten Derivat wurde die Reaktionszeit der Aldolreaktion auf 35 min reduziert und die Temperatur auf -78°C gehalten, wodurch die Isomerisierung unterdrückt werden konnte. Unter diesen Bedingungen wurde das gewünschte Produkt **35b** rein mit einer Ausbeute von 58 % isoliert (*Eintrag 2*). Weiterhin ist zu erwähnen, dass bei den Aldolreaktionen der Derivate **20a-c** in allen Fällen auch eine Mischfraktion aus Edukt und Produkt erhalten wurde.

Anschließende Dess-Martin-Oxidation der Aldolprodukte **35a-c** (verunreinigt mit Vinylether **36a-c**) lieferte die gewünschten Ketone **37a-c** mit sehr guten Ausbeuten in Mischung mit den entsprechenden Vinylethern **38a-c** (*Tabelle 4.7*). Aus den entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der acylierten Makrocyclen **37a-c** konnte neben der Ausbeute an **38** auch das Diastereomerenverhältnis der Ketone **37a-c** bestimmt werden. Durch Lösungsmittel-abhängige Keto-Enol-Tautomerie stellt sich über eine Vorzugskonformation des Cyclopeptids eine bevorzugte Konfiguration ein. Die Diastereomerenverhältnisse der Derivate **37a-c** liegen in CDCl_3 im Bereich $> 91:9$.

Tabelle 4.7 Synthese der acylierten Makrocyclen **37a-c**; $^{[a]}$ dr(**37**) bestimmt aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3



| Eintrag | Derivat | X ¹ | X ² | Zeit [min] | Gesamt-ausbeute [%] | dr (37) ^[a] | Vinylether 38 [%] |
|---------|---------|----------------|----------------|------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 1 | a | Br | H | 50 | 73 | 91:9 | 2 |
| 2 | b | I | H | 75 | 82 | 94:6 | - |
| 3 | c | H | H | 80 | 83 | 93:7 | 7 |

Weiterhin wurde für Produkt **37c** auch ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem DMSO aufgenommen (Abbildung 4.1). Dort liegt das Verhältnis bei 76:24. Weiterer Unterschied ist, dass die Signale des Vinylethers **38c** mit den Signalen des Produkts **37c** im Lösungsmittel CDCl_3 weitestgehend zusammenfallen. Im gezeigten Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ist nur das Signal für 30-H zu sehen und die Signale der Diastereomeren des Vinylethers fallen zusammen. Im deuterierten DMSO trennen die Signale für Vinylether **38c** und Produkt **37c** auf und für 30-H und 32-H des Vinylethers ist auch das Diastereomerenverhältnis von 76:24 erkennbar.

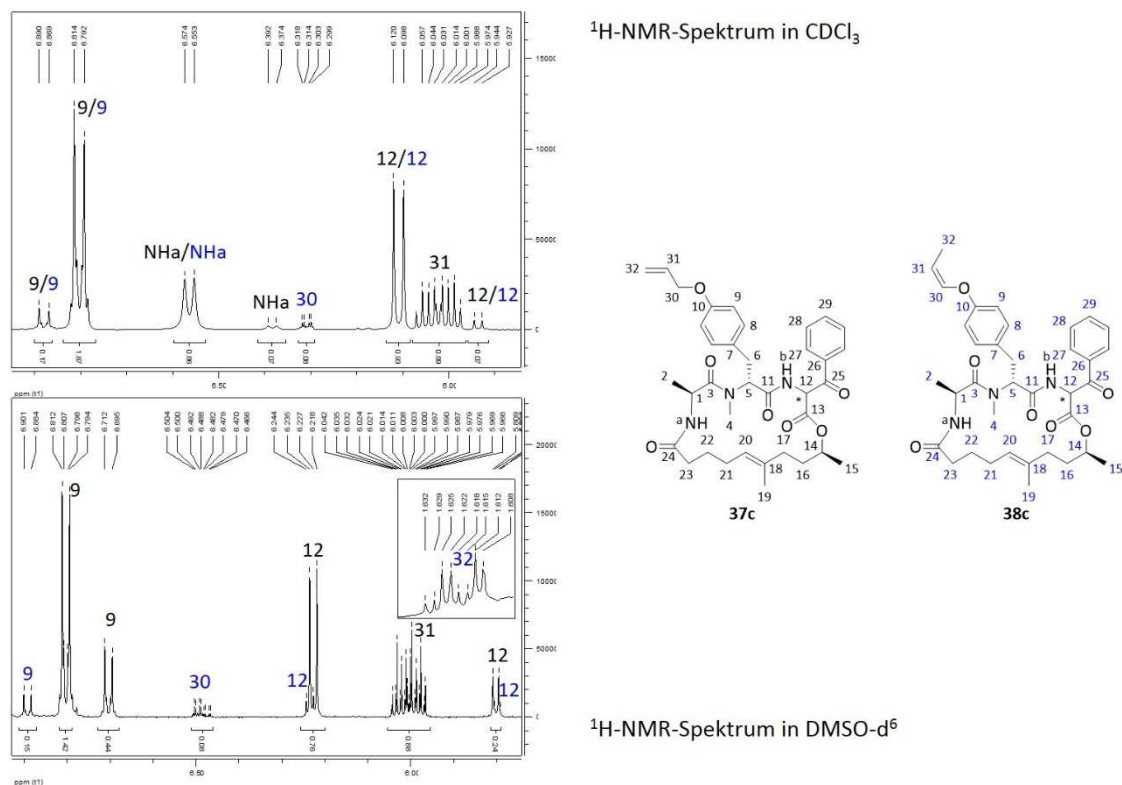


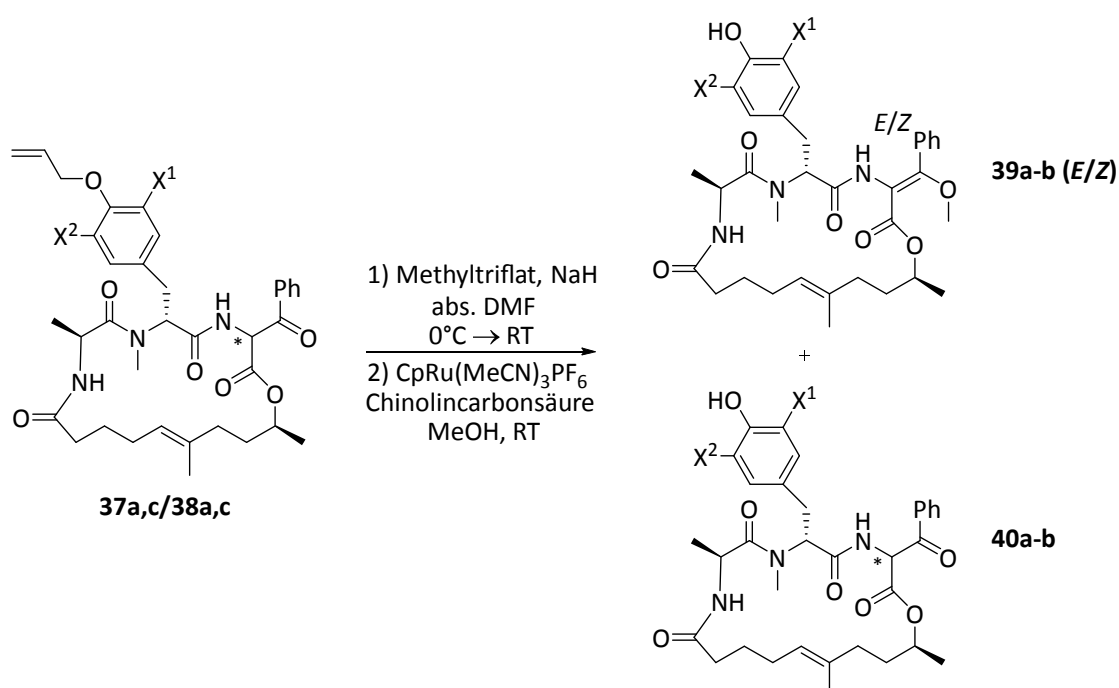
Abbildung 4.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren einer Mischung von **37c** und **38c** in CDCl_3 und DMSO-d^6

4.9.2 Enolethersynthese und Allyl-Entschützung

Die durch Peptid-Modifizierung erhaltene β -Ketoaminosäure wurde im nächsten Schritt mit Natriumhydrid und Methyltriflat umgesetzt (Tabelle 4.8). Jedoch verlief die *O*-Methylierung zum Enolether unvollständig, wodurch eine Mischung aus (*E*)- und (*Z*)-Enolether sowie Keton erhalten wurde. Da alle drei Verbindungen zu Naturstoffen führen, wurde diese Mischung ohne Aufreinigung mit dem Ru-Katalysator $\text{CpRu}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ und Chinolincarbonsäure als Ligand in Methanol allyl-entschützt.^[157] Auf diese Weise konnte im Fall des monobromierten Derivats Miuraenamid A (**39a** (*E*)) zu 47 %, Miuraenamid D (**39a** (*Z*)) zu 16 % und Miuraenamid E (**40**) zu 10 % isoliert werden. Miuraenamid E zeigt in Acetonitril- d^3 ein Diastereomerenverhältnis von 85:15. Die Verbindungen konnten problemlos durch präparative Umkehrphasen-HPLC getrennt werden, so dass Miuraenamid A (**39a** (*E*)) in reiner Form erhalten wurde, Miuraenamid D (**39a** (*Z*)) war jedoch mit Spuren von Miuraenamid E (**40**) verunreinigt.

Offensichtlich hydrolysiert das (*Z*)-Isomer erheblich schneller als die (*E*)-Form, sodass Miuraenamid E womöglich ein Artefakt der Naturstoff-Isolierung und Aufreinigung darstellt. Ausgehend vom entsprechenden Keton **37a** (verunreinigt mit Vinylether **38a**) konnten also drei Naturstoffe mit einer Gesamtausbeute von 73 % über zwei Stufen erhalten werden. Der im Edukt enthaltene Vinylether **38** wurde unter den gewählten Entschützungsbedingungen für Allylether nicht gespalten, konnte aber aufgrund der nun unterschiedlichen Polarität leicht abgetrennt werden. Im Fall des nicht-bromierten Derivats konnte der (*E*)-konfigurierte Enolether **39b** mit 36 % und die (*Z*)-Form **39b**, zusätzlich verunreinigt mit Spuren des Ketons **40b**, mit 12 % erhalten werden.

Tabelle 4.8 Synthese der Miuraenamide A, D und E sowie weiterer Derivate; ^[a] zusätzlich verunreinigt mit Spuren von Miuraenamid E (**40a**) bzw. Keton **40b**; ^[b] nicht isoliert



| Eintrag | Derivat | X ¹ | X ² | Zeit [min] | Ausbeute | Ausbeute | Ausbeute | Gesamt- ausbeute [%] |
|---------|---------|----------------|----------------|------------|---------------------|------------------------------------|------------------|-------------------------|
| | | | | 1) / 2) | 39 (<i>E</i>) [%] | 39 (<i>Z</i>) [%] ^[a] | 40 [%] | |
| 1 | a | Br | H | 75/105 | 47 | 16 | 10 | 73 |
| 2 | b | H | H | 60/90 | 36 | 12 | – ^[b] | 48 |

Die Konfiguration des Enolethers in den jeweiligen Fraktionen wurde durch *H,H*-NOESY-NMR-Messung bestimmt. Das Spektrum des (*E*)-konfigurierten Enolethers **39a** und die einzelnen NOE-Kopplungen sind in *Abbildung 4.2* exemplarisch gezeigt. Die Kopplung der H-Atome 32 des Enolethers mit den H-Atomen 16, 17 und 18 des Polyketidteils sowie die Kopplung der H-Atome 29–31 der Phenylgruppe mit den H-Atomen 4, 11 und NH_b zeigen eindeutig, dass eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung, also Miuraenamid A, vorliegt.

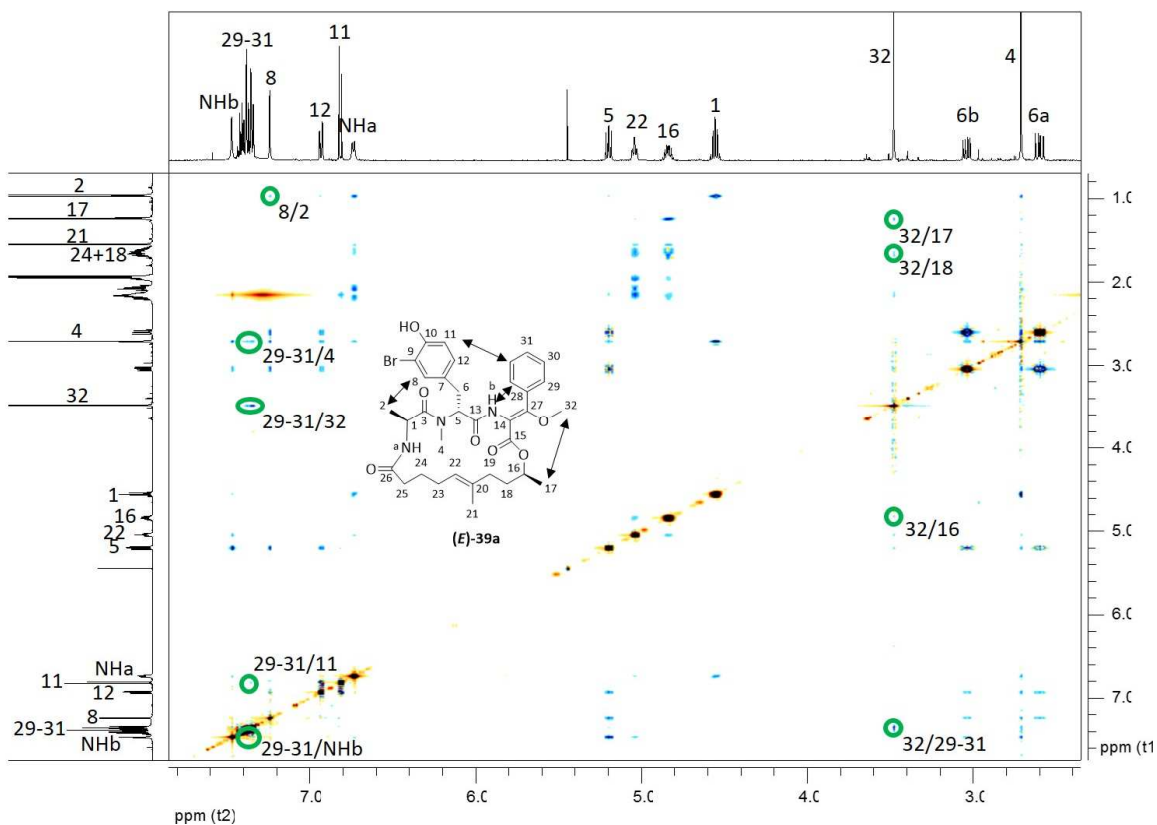
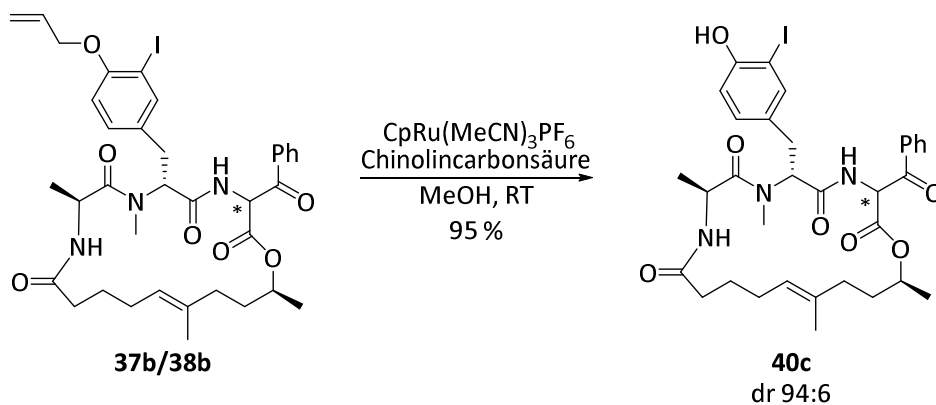


Abbildung 4.2 H,H -NOESY-NMR-Spektrum von Miuraenamid A (**39a**) (*E*)

4.10 Synthese von Miuraenamid E - Derivaten

4.10.1 Synthese von iodiertem Miuraenamid E

Da die Enoletherstruktur hydrolyseempfindlich ist, die Trennung des (*E*)- und des (*Z*)-konfigurierten Enolethers sehr aufwendig ist und kein deutlicher Aktivitätsgewinn resultiert (Kapitel 4.15.1), wurden im Folgenden die deutlich stabileren Ketone für Aktivitätsstudien bereitgestellt. Dafür musste das zuvor hergestellte, monoiodierte Derivat **37b** (verunreinigt mit dem entsprechenden Vinylether **38b**) nur noch allyl-entschützt werden (Schema 4.17).

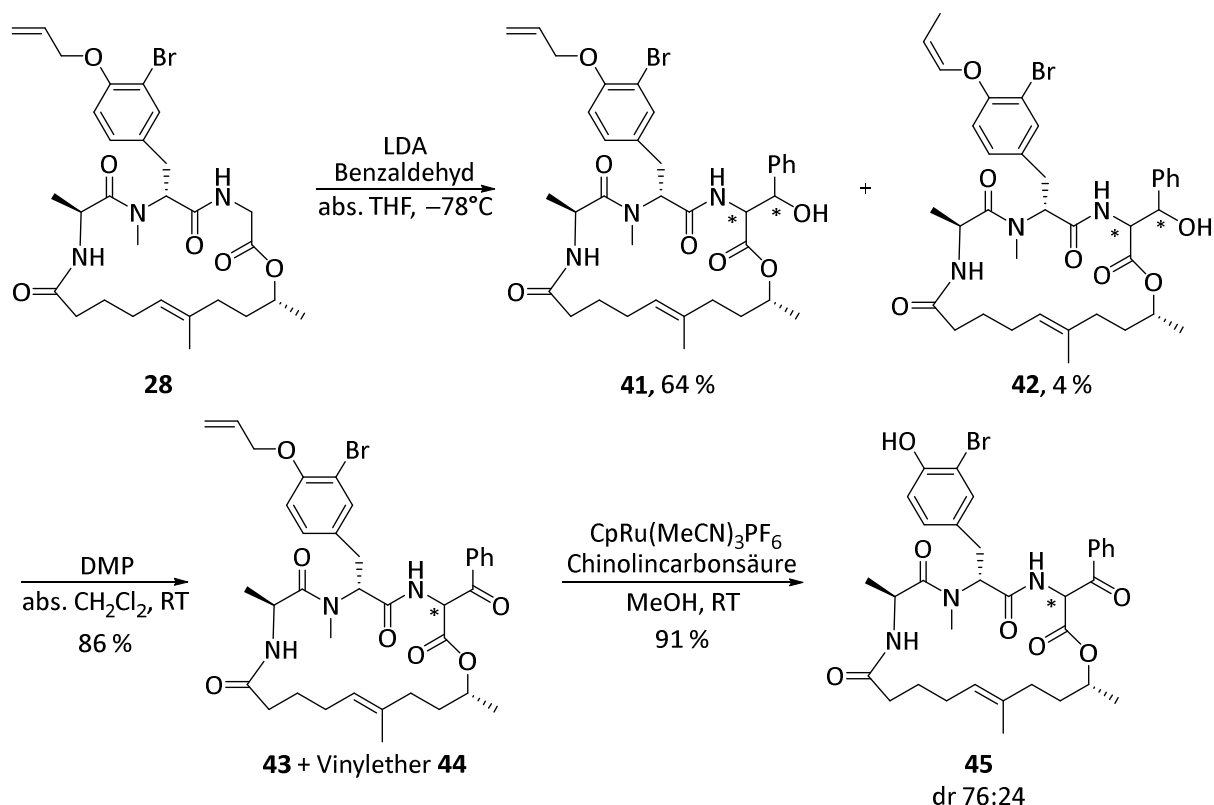


Schema 4.17 Synthese des monoiodierten Ketons **40c**

Da in den Fällen, in denen das Produkt nur mittels Säulenchromatographie und nicht per präparativer HPLC aufgereinigt wurde, noch Spuren an Ru-Katalysator enthalten waren, wurde nach der Entschützung nach einem literaturbekannten Verfahren DMSO zur Reaktionslösung gegeben und über Nacht gerührt.^[158] Durch Bildung polarer Ru-DMSO-Komplexe konnte das Produkt durch anschließende Säulenchromatographie sauber erhalten werden. Das gewünschte Derivat **40c** konnte so mit einer exzellenten Ausbeute von 95 % erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis lag in CDCl₃ bei 94:6.

4.10.2 Synthese von Miuraenamid **E** mit invertiertem Stereozentrum

Weiterhin wurde das monobromierte Derivat **28** mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil ebenfalls der nachträglichen Peptid-Modifizierung durch Aldol- und DMP-Reaktion unterzogen (*Schema 4.18*). Die Aldolreaktion wurde bei -78°C für 135 min gerührt und dann hydrolysiert. Auf diese Weise konnte das gewünschte Aldolprodukt **41** (verunreinigt mit 4 % des entsprechenden Vinylethers **42**) mit einer Gesamtausbeute von 68 % erhalten werden. Im nächsten Schritt wurde die Diastereomerenmischung **41** der Aldolreaktion in der Dess-Martin-Oxidation eingesetzt.



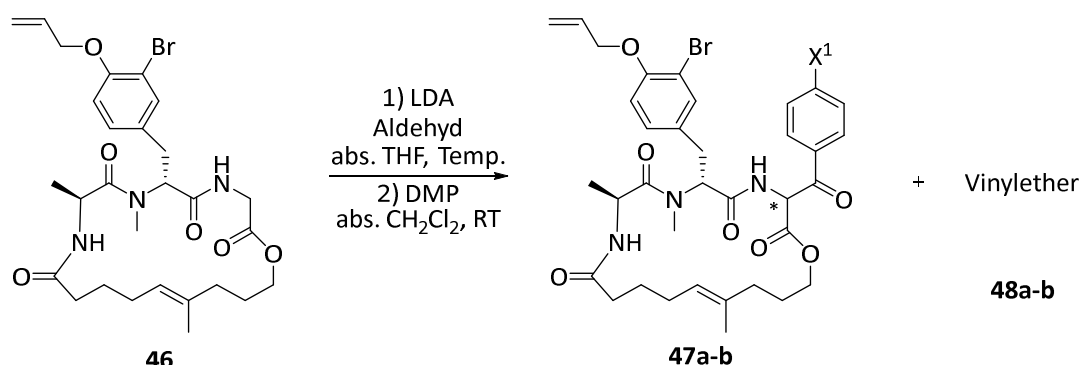
Schema 4.18 Synthese des acylierten Makrocyclus **45** mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil

Das gewünschte Oxidationsprodukt **43** konnte dabei in guter Ausbeute erhalten werden. Anschließende Entschützung des acylierten Makrocyclus **43** (in Mischung mit Vinylether **44**) lieferte das gewünschte Keton **45** mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil mit einer exzellenten Ausbeute. Das Keton **45** zeigte im Lösungsmittel CDCl_3 ein Diastereomerenverhältnis von 76:24. Durch Inversion des Stereozentrums im Polyketidteil liegt offensichtlich keine eindeutige Vorzugskonformation mehr vor, weshalb sich das Diastereomerenverhältnis verschlechtert.

4.11 Aldol-Reaktionen mit halogenierten Benzaldehyden

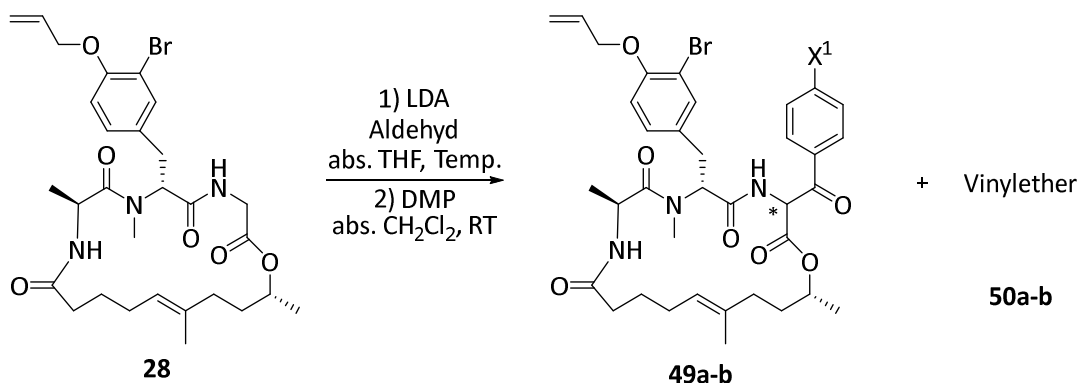
Desweiteren sollten nun auch halogenierte Benzaldehyde in der Aldol-Reaktion eingesetzt werden, um durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen den Effekt des zusätzlichen Halogenatoms am Phenylring feststellen zu können. Der überwiegende $-I$ -Effekt der Halogene am Phenylring erhöht zwar die Reaktivität der Aldehyde, allerdings stellte sich heraus, dass die tiefrote Enolatlösung schlechter abreagierte als mit Benzaldehyd (Tabelle 4.9). Auch längere Reaktionszeiten und leichtes Erwärmen der Reaktion führten nicht zur Entfärbung der Enolatlösung. Der Makrocyclus **46** ohne Stereozentrum im Polyketidteil, welcher in einer Bachelor-Arbeit^[159] synthetisiert wurde, lieferte in der Aldolreaktion mit halogenierten Benzaldehyden das Produkt als untrennbare Mischung von Edukt und Produkt. Daher wurde diese Mischung direkt in die Dess-Martin-Oxidation eingesetzt. Das Edukt **46** konnte vom jeweiligen Oxidationsprodukt **47a** bzw. **47b** abgetrennt werden, wodurch diese, verunreinigt mit den entsprechenden Vinylether **48a-b**, mit einer Ausbeute von 31–40 % über zwei Stufen erhalten wurden. Das Diastereomerenverhältnis der Ketone **47a-b** lag in CDCl_3 im Bereich 8:2.

Tabelle 4.9 Synthese der halogenierten Ketone **47a-b** via Aldol-Reaktion mit substituierten Benzaldehyden; ^[a] bestimmt aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 ; ^[b] über zwei Stufen



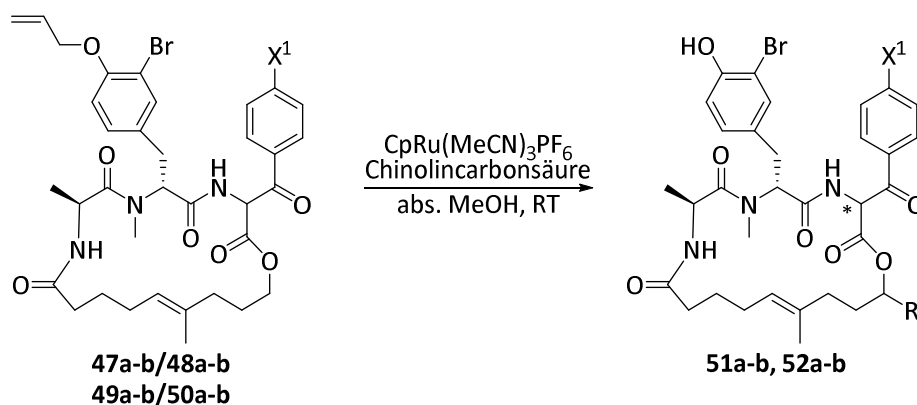
| Eintrag | Derivat | X ¹ | Temp. Aldol | Zeit [min] 1) / 2) | dr (47) ^[a] | Gesamt- ausbeute ^[b] [%] | Vinylether 48 [%] |
|---------|---------|----------------|-------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------------|----------------------|
| 1 | a | Br | −65°C | 120/105 | 79:21 | 31 | 2 |
| 2 | b | F | −70°C | 120/120 | 78:22 | 40 | 3 |

Tabelle 4.10 Synthese der halogenierten Ketone **49a-b** mit invertiertem Stereozentrum; ^[a] bestimmt aus ¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃; ^[b] über zwei Stufen



| Eintrag | Derivat | X ¹ | Temp. Aldol | Zeit [min] 1) / 2) | dr (49) ^[a] | Gesamt- ausbeute ^[b] [%] | Vinylether 50 [%] |
|---------|---------|----------------|-------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------------|----------------------|
| 1 | a | Br | -65°C | 180/120 | 75:25 | 31 | 2 |
| 2 | b | F | -78°C | 140/120 | 75:25 | 37 | - |

Tabelle 4.11 Synthese der entschützten Ketone **51a-b** und **52a-b**; ^[a] bestimmt aus ¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃



| Eintrag | Derivat | X ¹ | R | dr ^[a] | Ausbeute [%] |
|---------|---------|----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| 1 | 51a | Br | H | 79:21 | 80 |
| 2 | 51b | F | H | 73:27 | 91 |
| 3 | 52a | Br | (<i>R</i>)-Me | 70:30 | 85 |
| 4 | 52b | F | (<i>R</i>)-Me | 72:28 | quant. |

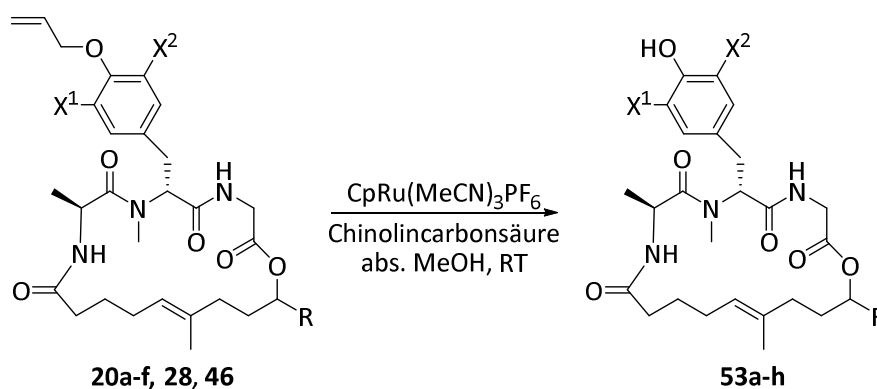
Um zu überprüfen, ob bei dem vereinfachten Derivat **46** vielleicht eine partielle Zersetzung des primären Esters durch die starke Base LDA abläuft, wurden die Reaktionen am Derivat **28** mit invertiertem Stereozentrum wiederholt (*Tabelle 4.10*). Auf diese Weise konnten das doppelt bromierte Derivat **49a** (verunreinigt mit 2 % Vinylether **50a**) mit einer Ausbeute von 31 % erhalten werden. In der Reaktion mit 4-Fluorbenzaldehyd wurde Zinkchlorid als Lewis-

Säure eingesetzt, um zu testen, ob so die Ausbeute erhöht werden kann. Allerdings wurde auch hier nur 37 % des Produkts **49b** erhalten. Das Diastereomerenverhältnis der Ketone **49a-b** mit invertiertem Stereozentrum lag bei 75:25. Durch anschließende Allyl-Entschützung der Ketone **47a-b** und **49a-b** und Abtrennung der entsprechenden Vinylether konnten die gewünschten, entschützten Ketone **51a-b** und **52a-b** in exzellenter Ausbeute erhalten werden (Tabelle 4.11).

4.12 Synthese vereinfachter Miuraenamid-Derivate

Da Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass die Aktivität durch die freie Hydroxygruppe des Tyrosins signifikant ansteigt (Kapitel 4.15.1), sollten auch die einfachsten cyclischen Derivate mit der Glycin-Einheit ohne Peptid-Modifizierung allyl-entschützt werden (Tabelle 4.12), um auch deren Aktivität zu bestimmen.

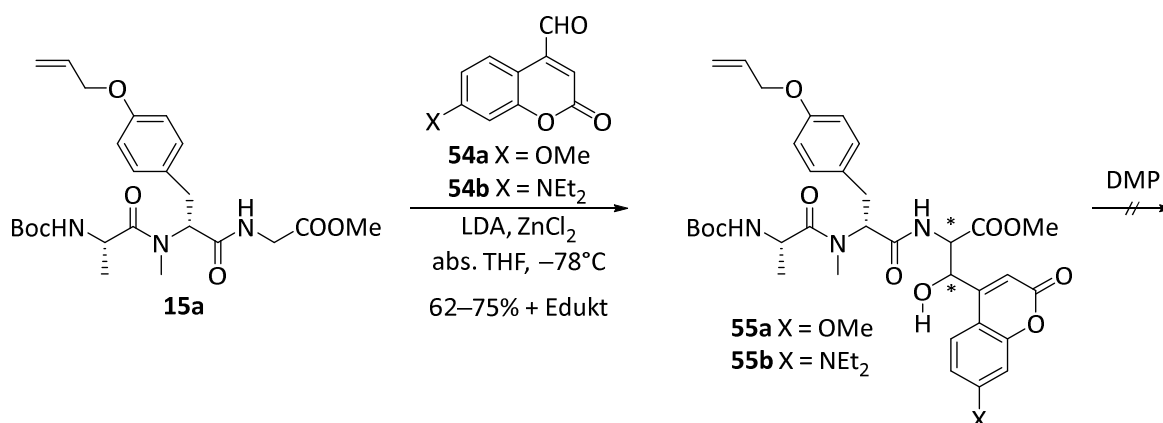
Tabelle 4.12 Synthese der vereinfachten Derivate **53a-h**



| Eintrag | Derivat | X ¹ | X ² | R | Ausbeute [%] |
|---------|---------|----------------|----------------|--------|--------------|
| 1 | 53a | Br | H | (S)-Me | 98 |
| 2 | 53b | I | H | (S)-Me | quant. |
| 3 | 53c | H | H | (S)-Me | 90 |
| 4 | 53d | Cl | H | (S)-Me | quant. |
| 5 | 53e | Cl | Cl | (S)-Me | 95 |
| 6 | 53f | Br | Br | (S)-Me | quant. |
| 7 | 53g | Br | H | (R)-Me | 91 |
| 8 | 53h | Br | H | H | quant. |

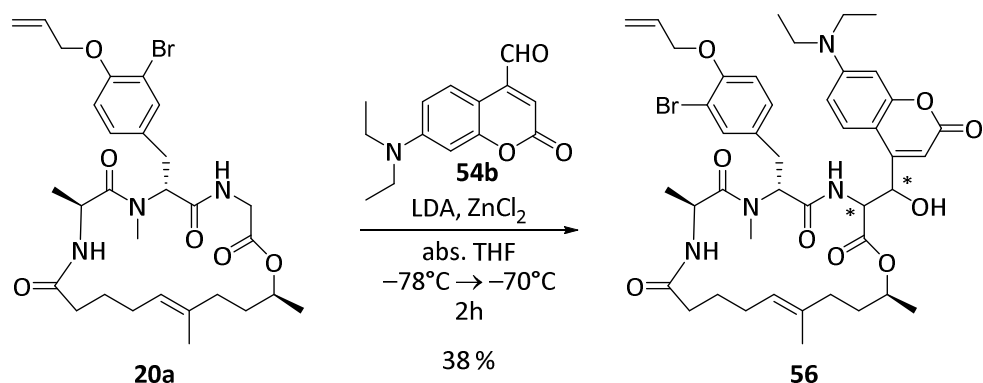
4.13 Synthese eines Fluorophor-getaggten Derivats durch Aldol-Reaktion

Im Weiteren sollte ein Fluorophor-getaggtetes Derivat von Miuraenamid zur Untersuchung des Targets mittels Fluoreszenz-*Imaging* synthetisiert werden (Kapitel 4.15.3). Da Cumarinfarbstoffe ideale Fluorophore sind und die Entwicklung solcher Fluoreszenz-Labels zur Modifizierung von Aminosäuren und Peptiden auch ein Forschungsgebiet im Arbeitskreis Kazmaier ist^[160], wurden die schon vorhandenen Cumarin-Aldehyde **54a** und **54b** in der Aldol-Reaktion eingesetzt (Schema 4.19). Diese sind in Position 7 jeweils mit einer Diethylamino- bzw. einer Methoxygruppe substituiert. Durch diese Elektronendonoren mit +M-Effekt, werden Elektronen in das aromatische System geschoben, während der Aldehyd in Position 4 als Elektronenakzeptor mit seinem –M-Effekt Elektronen abzieht. Dadurch entsteht ein *push-pull*-System, das für die Fluoreszenz der Cumarine verantwortlich ist.^[160] Zu Beginn wurden mit den Cumarin-Derivaten Testreaktionen am Tripeptid **15a** durchgeführt. Die entsprechenden Aldolprodukte **55a** und **55b** konnten in Mischung mit dem Edukt erhalten werden und fluoreszierten bei 365 nm blau, wobei das 7-Diethylamino-Cumarin-Label stärker emittierte. Da das Edukt **15a** nicht durch herkömmliche Säulenchromatographie vom Produkt **55a** bzw. **55b** abgetrennt werden konnte, wurde die Mischung direkt in die Dess-Martin-Oxidation eingesetzt. Allerdings wurde dabei der entsprechende Aldehyd reisoliert, also eine Retro-Aldol-Reaktion beobachtet, weshalb kein gewünschtes Oxidationsprodukt erhalten wurde.



Schema 4.19 Aldol-Reaktion mit den Cumarin-Aldehyden **54a** und **54b** am Tripeptid

Dennoch wurde im nächsten Schritt die Aldol-Reaktion am Makrocyclus **20a** mit dem Cumarin-Aldehyd **54b** durchgeführt und das gewünschte Fluorophor-getaggte Derivat **56** durch präparative Umkehrphasen-HPLC mit einer Ausbeute von 38 % erhalten (Schema 4.20). Dieses Derivat wurde auf dieser Stufe für Cytotoxizitätsstudien und *live cell imaging* bereitgestellt. Die Abspaltung der Allylschutzgruppe zum aktiveren Derivat wurde bewusst nicht durchgeführt, da erhöhte Aktivität im niedrig-nanomolaren Konzentrationsbereich womöglich die Detektion der Fluoreszenz erschweren könnte.



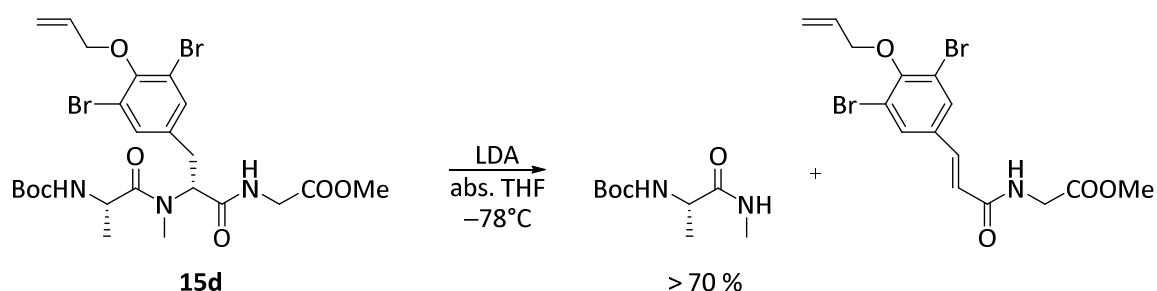
Schema 4.20 Synthese des Fluorophor-getaggten Makrocyclus **56**

4.14 Synthese weiterer Derivate durch Peptid-Modifizierung

Im Folgenden sollten durch das Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung unterschiedliche Substituenten an der variablen Position der Glycineinheit eingeführt werden, um weitere Verbindungen für Struktur-Aktivitäts-Studien zu erhalten. Hierzu wurde auf klassische Enolatreaktionen wie Michael-Additionen und Alkylierungen zurückgegriffen.

4.14.1 Michael-Addition

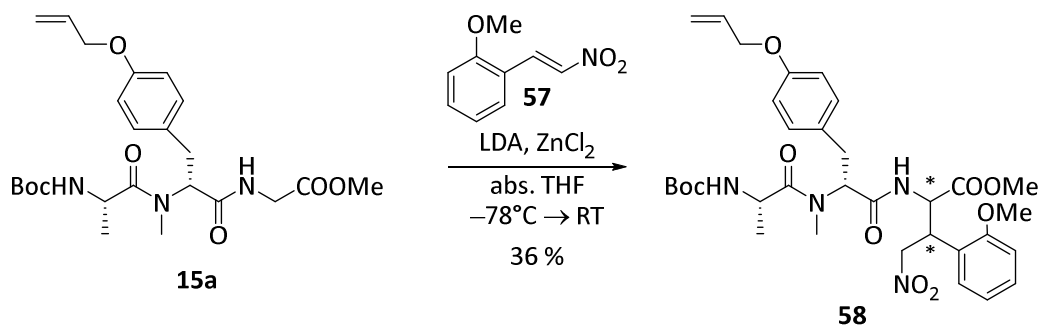
Vorherige Testreaktionen zur Michael-Addition mit Acrylsäuremethylester am doppelt bromierten Tripeptid zeigten, dass bei diesem Tripeptid die benzyliche Position des Tyrosins sehr CH-acide ist, denn unter Einwirkung von 4.5–5.0 Äquivalenten LDA erfolgte an dieser Position eine Deprotonierung und im Folgenden eine Eliminierung von Boc-Alaninmethylamid, welches durch Säulenchromatographie isoliert werden konnte (*Schema 4.21*). In einer weiteren Mischfraktion wurde durch $^1\text{H-NMR}$ auch die Doppelbindung des anderen „Zersetzungsprodukts“ nachgewiesen.



Schema 4.21 Zersetzungsreaktion des doppelt-bromierten Tripeptids durch LDA

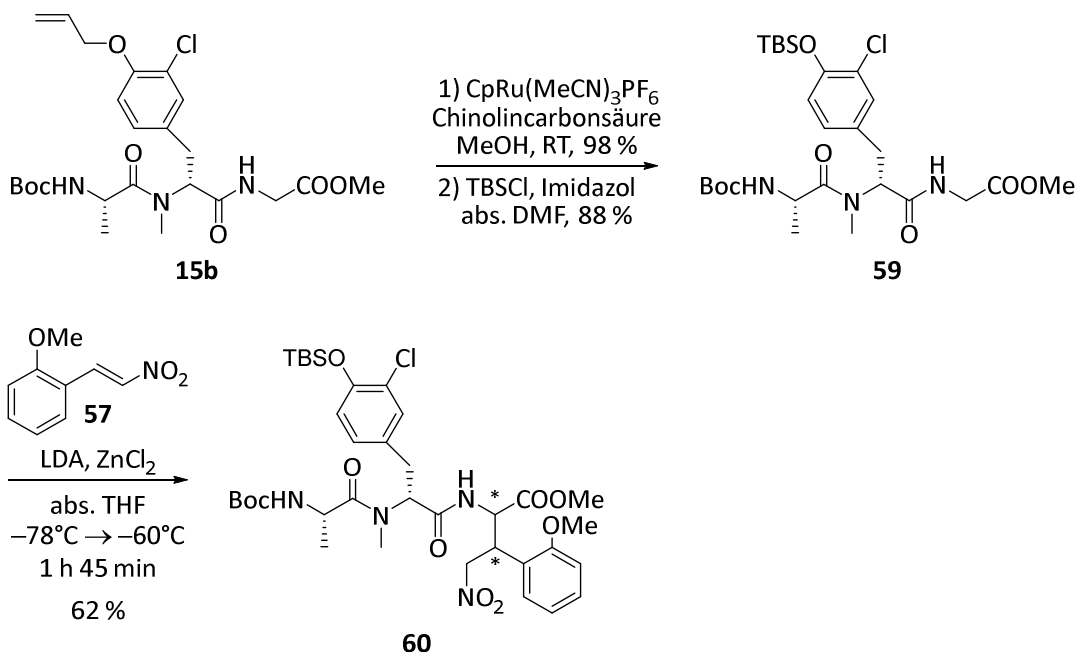
Als nächstes wurde deshalb die Michael-Addition, basierend auf früheren Ergebnissen an chelatisierten Glycinenolaten^[161], am nicht-halogenierten Tripeptid **15a** mit einem besseren Michael-Akzeptor, dem Nitrostyrol **57** getestet (*Schema 4.22*). Nitroolefine sind attraktive Michael-Akzeptoren, da deren Nitrogruppe im Anschluss an die Reaktion leicht in andere funktionelle Gruppen wie z.B. Amine, Carbonyle und Nitrile umgewandelt werden kann, wodurch weitere Modifizierungen der Seitenkette möglich sind. Das Tripeptid wurde

dabei mit 4.5 Äquivalenten LDA deprotoniert und mit 1.1 Äquivalenten Nitrostyrol **57** umgesetzt. Das gewünschte Michael-Produkt **58** konnte aber erst nach Zugabe von Zinkchlorid und Erwärmen der Reaktion auf Raumtemperatur in mäßiger Ausbeute erhalten werden. Da der Überschuss an LDA beim Erwärmen der Reaktion teilweise zu einer basenkatalysierten Isomerisierung der Allylschutzgruppe führte, wurde die Schutzgruppe im nächsten Schritt gewechselt.



Schema 4.22 Michael-Addition am Tripeptid **15a** mit Nitrostyrol **57**

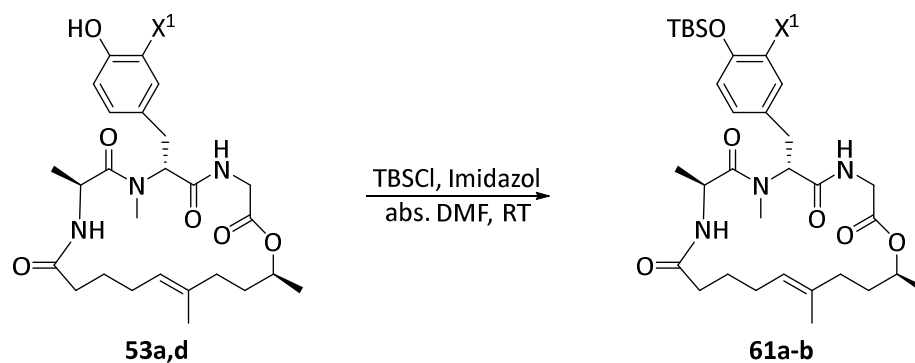
Die Allylschutzgruppe des Tripeptids **15b** wurde wie zuvor mit einem Ru-Katalysator und Chinolincarbonsäure als Ligand in Methanol entfernt (*Schema 4.23*). Anschließend wurde unter Standardbedingungen mit TBS-Chlorid und Imidazol in DMF silyl-geschützt. Dadurch wurde das gewünschte, umgeschützte Tripeptid **59** mit sehr guter Ausbeute erhalten. Mit diesem Tripeptid **59** wurde die Michael-Addition des Zinkenolats mit Nitrostyrol **57** als Akzeptor und 3.5 Äquivalenten LDA wiederholt. Nach 1 h und 45 min wurde die Reaktion bei -60°C hydrolysiert. Auf diese Weise konnte das gewünschte Diastereomerenmischung **60** mit einer guten Ausbeute von 62 % erhalten werden. Zudem wurden 19 % Edukt reisoliert.



Schema 4.23 Umschüttung des Tripeptids **15b** zum TBS-geschützten Tripeptid **59** und Michael-Addition

Da durch Wechsel der Schutzgruppe bessere Ergebnisse für die Michael-Addition erhalten wurden, sollten diese Bedingungen auch auf den vereinfachten Naturstoff übertragen werden. Dafür wurde das monobromierte als auch das monochlorierte Derivat (**53a** und **53d**) TBS-geschützt (*Tabelle 4.13*). Diese Umschätzung lieferte die silyl-geschützten Makrocyclen **61a-b** mit guten Ausbeuten um die 80 %.

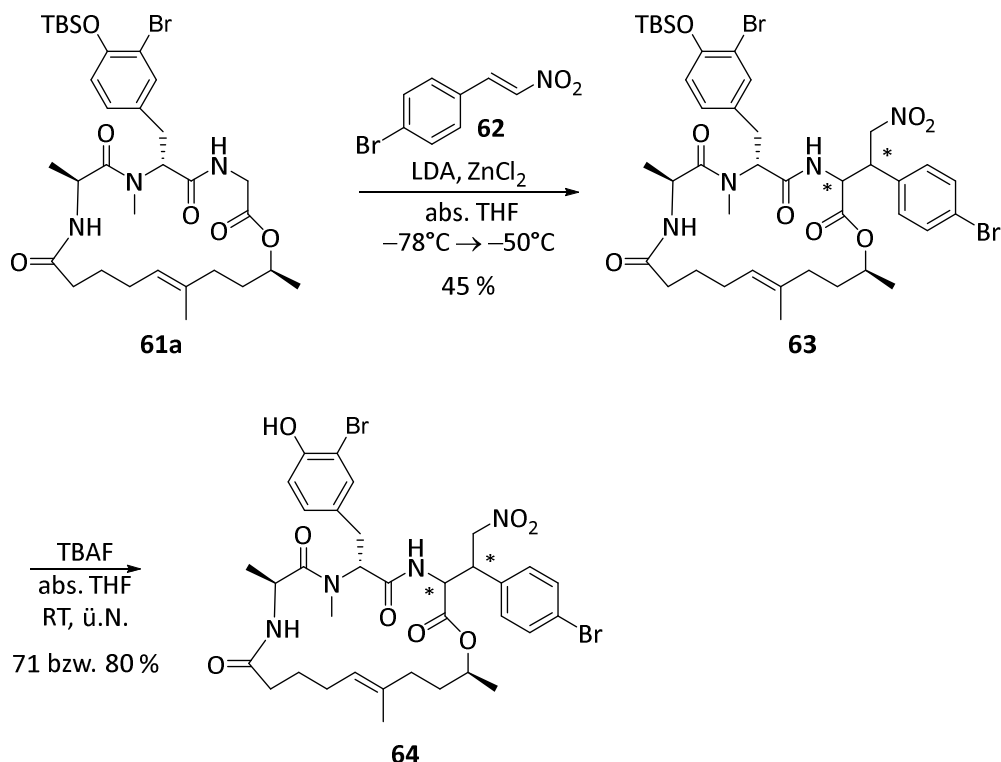
Tabelle 4.13 Umschätzung zu den TBS-geschützten Derivaten **61a-b**



| Eintrag | Derivat | X ¹ | Ausbeute [%] |
|---------|---------|----------------|--------------|
| 1 | 61a | Br | 77 |
| 2 | 61b | Cl | 83 |

Nach der Umschätzungssequenz wurde die Michael-Addition an dem erhaltenen Makrocyclus **61a** wiederholt (*Schema 4.24*). Allerdings wurde hierfür das bromierte, symmetrische Nitrostyrol **62** verwendet, um die Auswertung des NMR-Spektrums der Diastereomeren **63** zu erleichtern. Bei der Reaktion wurde ebenfalls Zinkchlorid zugegeben, allerdings ist unklar, ob am cyclischen Naturstoff die Transmetallierung zum Zinkenolat überhaupt stattfindet, da eine sterische Hinderung vorliegen könnte. Um eine Zersetzung des eventuell vorliegenden Lithiumenolats zu vermeiden, wurde die Reaktion nicht auf Raumtemperatur erwärmt, sondern bei -50°C gehalten. Weiterhin ist bei sehr kleinen Ansatzgrößen bei der Herstellung von LDA zu beachten, dass ein größerer Überschuss an DIPA eingesetzt wird, damit es nicht zu einem Halogen-Metall-Austausch durch geringe Mengen nicht abreagiertes nBuLi kommt. Durch Deprotonierung des monobromierten Makrocyclus **61a** mit 4.0 Äquivalenten LDA und Umsetzung mit 1.3 Äquivalenten Nitrostyrol **62** konnte das gewünschte Michael-Produkt **63** mit einer verhältnismäßig guten Ausbeute von 45 % erhalten werden. Durch präparative Umkehrphasen-HPLC konnten die Hauptdiastereomeren von den Nebendiastereomeren getrennt werden. Das Diastereomerenverhältnis der zwei Hauptdiastereomeren (6:4) zu den zwei Nebendiastereomeren (6:4) betrug 65:35. Anschließend wurden die Hauptdiastereomere getrennt von den Nebendiastereomeren in der Silyl-Entschätzung mit TBAF im Lösungsmittel THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Die entschätzten Verbindungen wurden ebenfalls

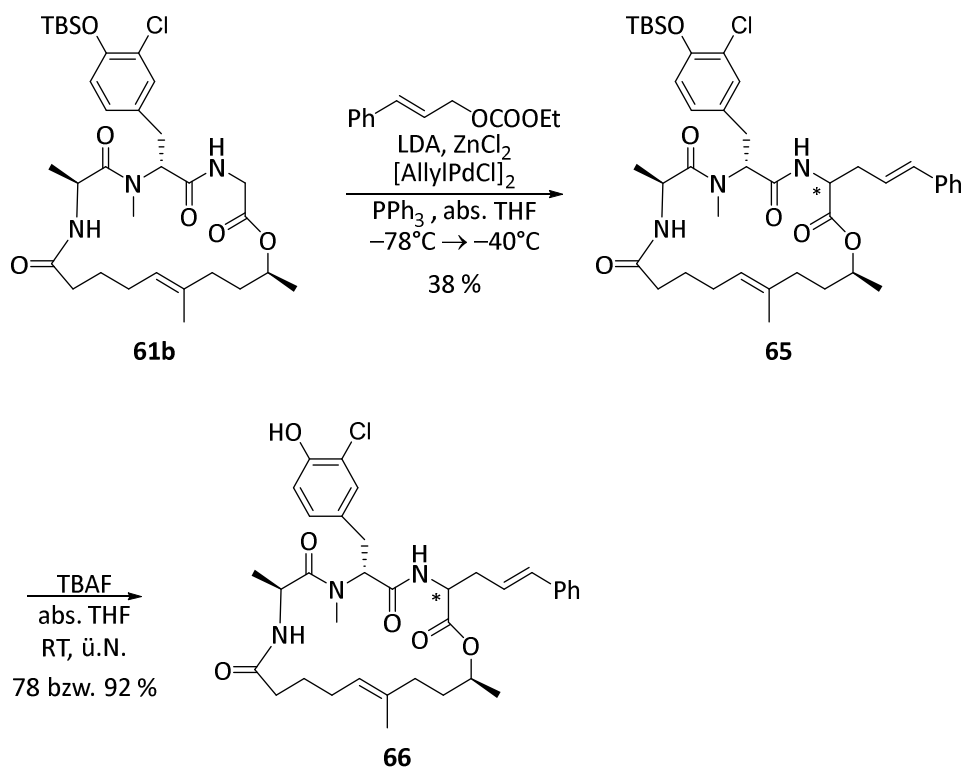
durch präparative Umkehrphasen-HPLC aufgereinigt, wodurch das gewünschte Produkt **64** in zwei diastereomeren Fraktionen erhalten wurde.



Schema 4.24 Michael-Addition am Makrocyclus **61a** mit Nitrostyrol **62** und anschließende Silyl-Entschützung

4.14.2 Allylische Alkylierung

Basierend auf den bisherigen Ergebnissen auf dem Gebiet der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung an linearen Peptiden im Arbeitskreis Kazmaier^[119-122,162] (*Kapitel 2.5.2*) wurden nun im nächsten Schritt die Bedingungen auf den Makrocyclus **61b** übertragen (*Schema 4.25*). Das *in situ* generierte Enolat wurde regioselektiv in einer Pd-katalysierten allylischen Alkylierung mit 1.3 Äquivalenten des linearen Cinnamylcarbonats umgesetzt. Als Katalysator-Ligand-System wurde dafür das Allylpalladiumchlorid-Dimer (2 mol%) und Triphenylphosphin (9 mol%) gewählt. Da die Transmetallierung zum Zinkenolat, wie schon zuvor bei der Michael-Addition erwähnt, unklar war, wurde die Temperatur während der Reaktion über Nacht auf -40°C gehalten, um die Zersetzung des eventuell vorliegenden Lithiumenolats zu vermeiden. Auf diese Weise konnte das gewünschte lineare Allylierungsprodukt **65** mit einer verhältnismäßig guten Ausbeute von 38 % erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis lag im Bereich 6:4. Die zwei Diastereomeren **65** wurden mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC getrennt und aufgereinigt. Die zwei Diastereomere wurden im nächsten Schritt jeweils getrennt voneinander mit TBAF im Lösungsmittel THF bei Raumtemperatur silyl-entschützt. Durch präparative Umkehrphasen-HPLC konnten für die entschützten, diastereomeren Derivate **66** sehr gute Ausbeuten von 78 bzw. 92 % erzielt werden.

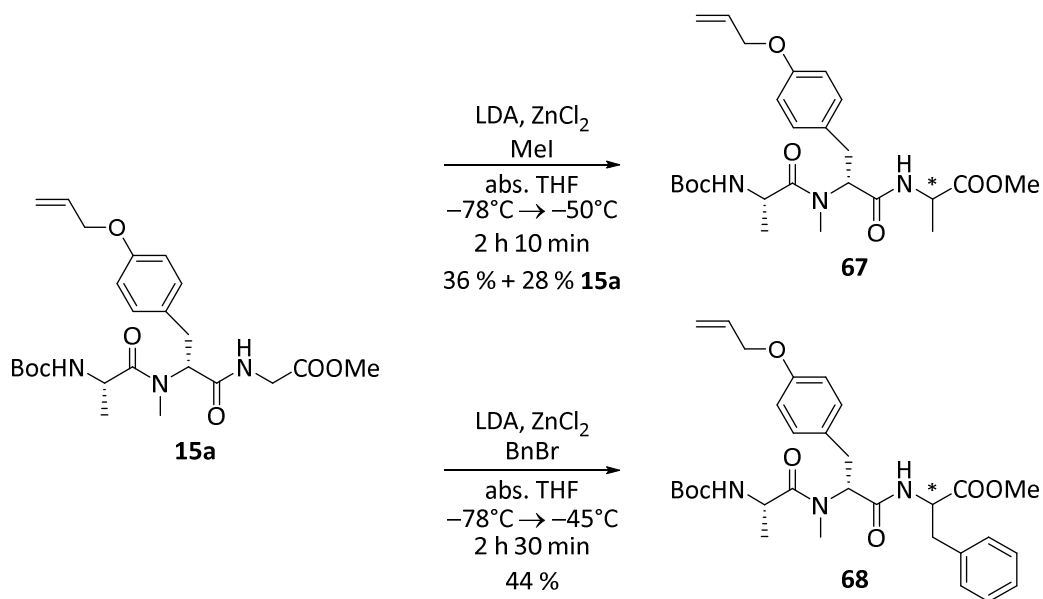


Schema 4.25 Pd-katalysierte allylische Alkylierung am Makrocyclus **61b** und anschließende Silyl-Entschützung

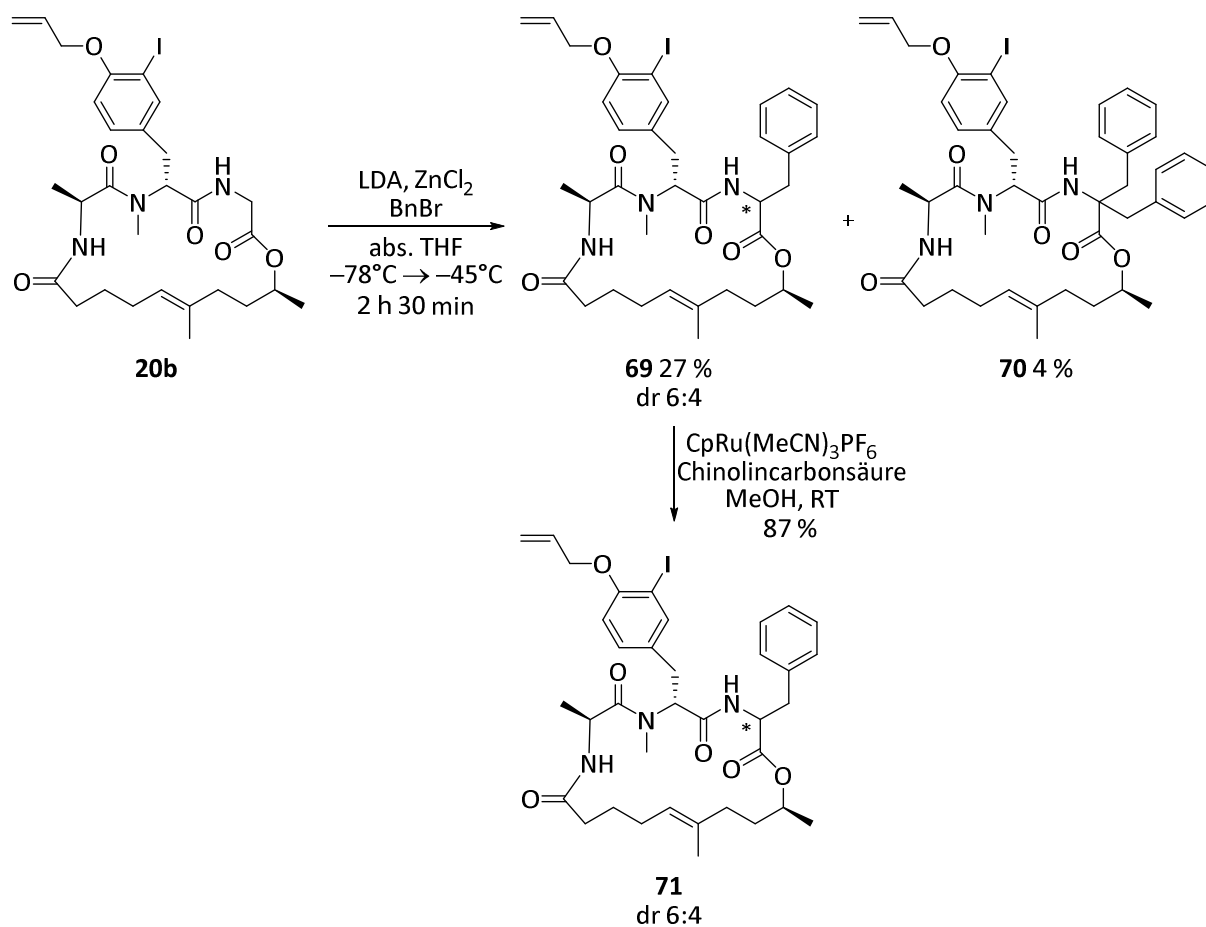
4.14.3 Einfache Alkylierungen

Parallel wurden auch einfache und regioselektive C-Alkylierungen an der Glycin-Einheit durchgeführt. Dafür wurden die Reaktionen zuerst am Tripeptid **15a** getestet, wobei das mit 4.5 Äquivalenten LDA generierte Enolat in Anwesenheit von Zinkchlorid mit Methyljodid abgefangen wurde (Schema 4.26). Nach 2 h 10 min wurde die Reaktion bei -50°C abgebrochen. Auf diese Weise wurde eine untrennbare Mischung aus 36 % Produkt **67** und 28 % Edukt erhalten. Da wahrscheinlich auch die Trennung des methylierten Naturstoffs vom Ausgangsmaterial mittels präparativer HPLC schwierig sein würde, wurde im Folgenden statt Methyljodid Benzylbromid verwendet (Schema 4.26). Die regioselektive C-Benzylieerung des Tripeptids **15a** mit 4.5 Äquivalenten an Base LDA und 1.1 Äquivalenten Benzylbromid lieferte das benzylierte Produkt **68** mit einer verhältnismäßig guten Ausbeute von 44 %. Außerdem wurde das doppelt benzylierte Produkt mit 7 % Ausbeute erhalten und etwas Edukt reisoliert. Die optimierten Reaktionsbedingungen der regioselektiven C-Benzylieerung am α -Kohlenstoff des Glycinenolats wurden danach auf den vereinfachten iodierten Naturstoff **20b** übertragen (Schema 4.27). Durch Verwendung von 5.0 Äquivalenten LDA und 1.1 Äquivalenten Benzylbromid konnte das monobenzylierte Produkt **69** mit einer Ausbeute von 27 % erhalten werden. Die zwei diastereomeren Produkte **69** wurden durch präparative Umkehrphasen-HPLC aufgereinigt und lagen im Verhältnis 6:4 vor. Weiterhin wurden noch 4 % des doppelt benzylierten Produkts **70** erhalten und Edukt reisoliert. Im letzten Schritt wurden die monobenzylierten Diastereomere **69** als Mischung in der Ru-katalysierten Allyl-Entschützung bei

Raumtemperatur umgesetzt und die entschützten Produkte **71** mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC aufgereinigt.



Schema 4.26 Regioselektive C-Methylierung und Benzylierung des Tripeptids **15a**



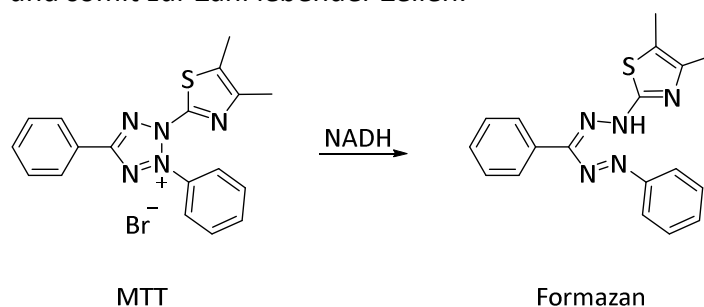
Schema 4.27 Regioselektive C-Benzylierung an der Glycin-Einheit des Makrocyclus **20b** und anschließende Allyl-Entschützung zum Derivat **71**

4.15 Biologische Evaluierung der Miuraenamids und der Derivate

Alle synthetisierten Naturstoffe und deren Derivate wurden im Arbeitskreis von Herrn Prof. Rolf Müller am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) von Dr. Jennifer Herrmann und Viktoria Schmitt biologisch evaluiert. Dazu wurde ihre Cytotoxizität gegenüber diversen Krebszelllinien getestet, und Aktin als Target mittels Immunfluoreszenzstudien und Fluorophor-getagtem Miuraenamid nochmals bestätigt.

4.15.1 Cytotoxizitätsstudien

Mithilfe eines Tetrazoliumsalz-basierten Assays wurde die Cytotoxizität von 51 verschiedenen cyclischen Derivaten gegen zwei humane Krebszelllinien, HCT-116 (Kolonkarzinom) und U-2 OS (Osteosarkom) bestimmt. Durch diesen MTT-Assay kann die Stoffwechselaktivität kultivierter Zellen bestimmt werden.^[163,164] Das Tetrazoliumsalz MTT [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] wird von den Zellen durch NADH-abhängige Reduktion in einer durch Dehydrogenasen katalysierten, irreversiblen Reaktion zum unlöslichen, blauviolettten Formazan umgesetzt (*Schema 4.37*). Durch Lösen in Isopropanol kann die Absorption der Lösung bei 595 nm gemessen werden. Die Messwerte sind proportional zur Stoffwechselaktivität der Zellen und somit zur Zahl lebender Zellen.



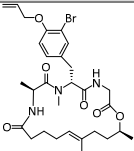
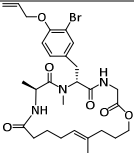
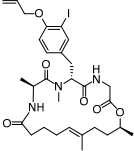
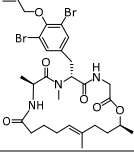
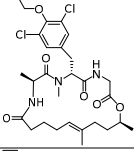
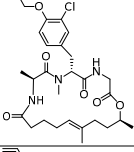
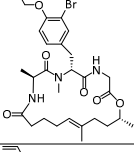
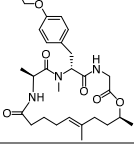
Schema 4.28 Reduktion des Tetrazoliumsalzes MTT zum Formazan

Von den 51 Derivaten liegt die halb-inhibitorische Konzentration (IC_{50}) von 27 Derivaten im nanomolaren Bereich. Ein genereller Trend zeigt, dass die restlichen Derivate, deren IC_{50} -Werte im niedrig-mikromolaren Bereich liegen, alle entweder an der Hydroxyfunktion des Tyrosins geschützt sind oder am Tyrosin entschützt, aber nicht halogeniert sind. Also spielt die Hydroxyfunktion sowie die Halogenierung des Tyrosins eine große Rolle für die Aktivität der cyclischen Derivate.

Bereits die ersten cyclischen Vorstufen der Miuraenamids mit Allylschutzgruppe an der Hydroxyfunktion des Tyrosins zeigen eine gewisse Cytotoxizität im niedrig-mikromolaren Bereich gegen Kolon- und Osteosarkom-Zelllinien (HCT-116, U-2 OS; *Tabelle 4.14*). Das monobromierte Derivat **20a** zeigt die höchste Aktivität, dicht gefolgt vom Derivat **46** ohne Stereozentrum im Polyketidteil (*Eintrag 1-2*).^[159] Hier konnte also eine synthetische Vereinfachung eingeführt werden, ohne einen großen Verlust an Aktivität zu verzeichnen. Der monoiodierte Cyclus **20b** zeigt vergleichbare Aktivität zu den doppelt bromierten und chlorierten

Derivaten **20e** und **20f** (Eintrag 3-5). Das monochlorierte, cyclische Depsipeptid **20d** sowie das monobromierte Derivat **28** mit invertiertem Stereozentrum sind beide ca. um den Faktor 30 weniger aktiv als Makrocyclus **20a** (Eintrag 6-7). Der nicht-halogenierte Makrocyclus **20c** zeigt mit Abstand die schlechteste Aktivität und ist 100-mal weniger aktiv als der monobromierte Cyclus **20a** (Eintrag 8). Auffällig ist noch, dass die doppelt halogenierten Derivate **20e** und **20f** eine dreimal höhere Aktivität gegenüber Osteosarkom- als gegenüber Kolonkarzinom-Zellen zeigen (Eintrag 5-6).

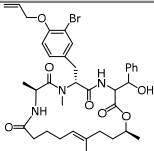
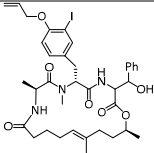
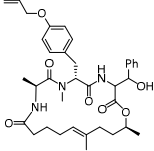
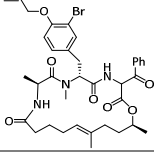
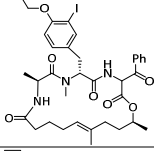
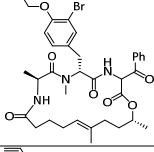
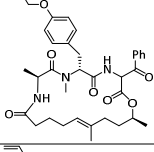
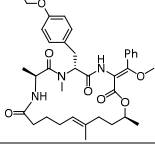
Tabelle 4.14 Halb-inhibitorische Konzentration IC₅₀ in µM von vereinfachten Miuraenamid-Derivaten **20a-f**, **28** und **46** gegenüber zwei verschiedenen humanen Krebszelllinien

| Eintrag | Derivat | Strukturformel | IC ₅₀ [µM] | |
|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|
| | | | HCT-116 | U-2 OS |
| 1 | 20a |  | 1.1 | - |
| 2 | 46 |  | 2.9 | 2.4 |
| 3 | 20b |  | 8.1 | 7.3 |
| 4 | 20f |  | 11.9 | 3.7 |
| 5 | 20e |  | 13.3 | 4.5 |
| 6 | 20d |  | 29.7 | 26.0 |
| 7 | 28 |  | 33.3 | 33.8 |
| 8 | 20c |  | 109 | 56.1 |

Ergebnisse und Diskussion

Als nächstes wurden die Cytotoxizität der Aldol- und DMP-Produkte, welche Spuren des entsprechenden Vinylethers enthalten (*Kapitel 4.9.1, 4.10.2*), mittels MTT-Assay bestimmt (*Tabelle 4.15*). Die Aldolprodukte **35a-c** zeigen trotz des Vorliegens als Diastereomerenmischung eine hohe Aktivität (*Eintrag 1-3*). Die IC₅₀-Werte der monobromierten und monoiodierten Aldolprodukte **35a** und **35b** liegen im hoch-nanomolaren Bereich (*Eintrag 1-2*). Das nicht-halogenierte Aldolprodukt **35c** zeigt eine schlechtere Aktivität im niedrig-mikromolaren Bereich (*Eintrag 3*).

Tabelle 4.15 Halb-inhibitorische Konzentration IC₅₀ in μM der geschützten Aldol- und Oxidationsprodukte **35a-c**, **37a-c** und **43** sowie des geschützten Enolethers gegenüber zwei verschiedenen humanen Krebszelllinien

| Eintrag | Derivat | Strukturformel | IC ₅₀ [μM] | |
|---------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------|
| | | | HCT-116 | U-2 OS |
| 1 | 35a |  | 0.23 | 10.3 |
| 2 | 35b |  | 0.54 | 0.35 |
| 3 | 35c |  | 4.7 | 1.9 |
| 4 | 37a |  | 0.42 | 9.5 |
| 5 | 37b |  | 3.9 | 2.1 |
| 6 | 43 |  | 8.0 | 11.7 |
| 7 | 37c |  | 19.2 | 16.5 |
| 8 | Intermediat von 39b (E) |  | 12.7 | 31.6 |

Ergebnisse und Diskussion

Die DMP-Oxidationsprodukte **37a-c** und **43** zeigen die gleiche Tendenz der Aktivität als zuvor (*Eintrag 4, 5 und 8 bzw. Tabelle 4.14*). Die monobromierten und -iodierten Oxidationsprodukte **37a** und **37b** sind aktiver als das Derivat **43** mit invertiertem Stereozentrum und das nicht-halogenierte DMP-Produkt **37c** (*Eintrag 4-7*). Auffallend ist, dass die Diastereomerenmischung der Aldolprodukte **35a-c** (*Eintrag 1-3*) teilweise aktiver sind als die Oxidationsprodukte **37a-c** (*Eintrag 4, 5 und 7*), welche durch die Keto-Enol-Tautomerie nur in einer bevorzugten Konfiguration vorliegen. Außerdem wurde in einer Testreaktion der nicht-halogenierte Enolether als Intermediat von **39b** (*E*) vor der Allyl-Entschützung isoliert. Hier ist bemerkenswert das durch Ausbildung der β -Methoxyacrylateinheit kein erheblicher Aktivitätsgewinn zu verzeichnen ist (*Eintrag 7 und 8*). Daraus lässt sich schließen, dass die unnatürliche Aminosäure am C-Terminus des Naturstoffs nicht für die cytotoxische Aktivität verantwortlich ist.

Tabelle 4.16 Halb-inhibitorische Konzentration IC_{50} in nM der Miuraenamide A, D und E und weiterer Derivate gegenüber zwei verschiedenen humanen Krebszelllinien

| Eintrag | Derivat | Strukturformel | IC_{50} [nM] HCT-116 | IC_{50} [nM] U-2 OS |
|---------|-----------------------------------|----------------|---------------------------|--------------------------|
| 1 | Miuraenamid A 39a (<i>E</i>) | | 5.8 | 9.2 |
| 2 | Miuraenamid D 39a (<i>Z</i>) | | 3.7 | 23.1 |
| 3 | 40c | | 12.5 | 5.6 |
| 4 | Miuraenamid E 40a | | 14.0 | 51.2 |
| 5 | 45 | | 61.1 | 186 |
| 6 | 39b (<i>E</i>) | | 51.2 | 1139 |
| 7 | 39b (<i>Z</i>) | | 1370 | 9575 |

Die IC₅₀-Werte der entschützten Naturstoffe Miuraenamid A, D und C (Tabelle 4.16, Eintrag 1, 2 und 4) liegen durchweg im niedrig-nanomolaren Bereich und sind somit um zwei Zehnerpotenzen aktiver als die Vorläufermoleküle **35a** und **37a** der Aldol- und DMP-Reaktion. Die entschützten monobromierten und monoiodierten Ketone **40a** und **40c** zeigen eine vergleichbare Aktivität, welche sich durch Entschützung der entsprechenden Vorstufen **37a** und **37b** um ein bis zwei Zehnerpotenzen erhöht hat. Die Aktivität des iodierten Ketons **40c** gegenüber U-2 OS-Zellen ist durch die Entschützung um mehr als den Faktor 350 angestiegen, was eindeutig die wichtige Bedeutung der Hydroxyfunktion für die Aktivität belegt. Die nicht-halogenierten Naturstoff-Analoga zeigen eine eindeutig geringere Aktivität teilweise nur noch im niedrig-mikromolaren Bereich.

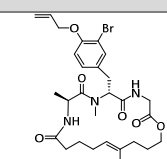
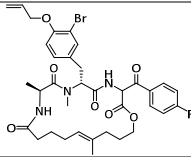
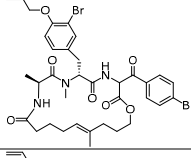
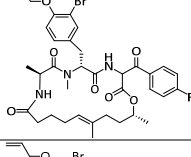
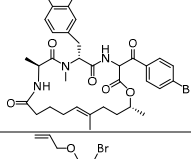
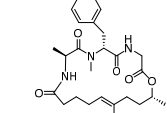
Die drei totalsynthetisierten Naturstoffe Miuraenamid A, D und E wurden weiterhin auf diverse andere Zelllinien verschiedenen Ursprungs und aus unterschiedlichem Gewebe getestet (Tabelle 4.17). Alle drei Naturstoffe sind im niedrigen bis mittleren nanomolaren Bereich aktiv. Durchweg am aktivsten sind sie gegen Kolonkarzinom- und Leukämiezellen (HCT-116 und HL-60; Eintrag 7 und 4). Die übrigen IC₅₀-Werte für die anderen Zelllinien sind um den Faktor 2-7 erhöht. Für die drei Naturstoffe Miuraenamid A, D und E (**39a (E)/(Z)**, **40a**) liegt keine eindeutige Spezifität bezüglich Herkunft und Gewebetyp der getesteten Zelllinien vor. Die IC₅₀-Mittelwerte der Zelllinien aus Tabelle 4.17 zeigen, dass Miuraenamid A mit dem (E)-konfigurierten Enolether leicht aktiver ist als die (Z)-Form. Das Keton Miuraenamid E ist um den Faktor 3-4 weniger aktiv.

Tabelle 4.17 Halb-inhibitorische Konzentration IC₅₀ in nM der Miuraenamide A, D und E gegenüber verschiedenen Krebszelllinien wie CHO-K1 (Ovarien des chinesischen Hamsters), HEK293T/17 (menschliche embryonale Nierenzellen), HepG2 (menschliches Leberzellkarzinom), HL-60 (menschliche myeloische Leukämiezellen), RAW264.7 (murine Makrophagen), U-937 (menschliche Gewebemakrophagen aus Lymphomen), HCT-116 (menschliche Kolonkrebzellen)

| Eintrag | Zelllinie | IC ₅₀ [nM] | | |
|-----------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| | | Miuraenamid A 39a (E) | Miuraenamid D 39a (Z) | Miuraenamid E 40a |
| 1 | CHO-K1 | 23.2 | 46.7 | 70.8 |
| 2 | HEK293T/17 | 32.4 | 31.0 | 103 |
| 3 | HepG2 | 13.7 | 17.8 | 79.6 |
| 4 | HL-60 | 8.2 | 6.4 | 18.6 |
| 5 | RAW264.7 | 3.8 | 10.4 | 101 |
| 6 | U-937 | 12.4 | 13.0 | 28.3 |
| 7 | HCT-116 | 5.8 | 3.7 | 14.0 |
| IC₅₀-Mittelwert | | 14.2 | 18.4 | 59.3 |

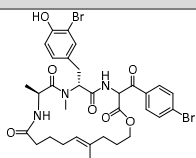
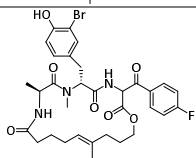
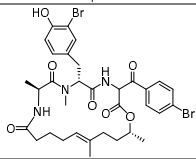
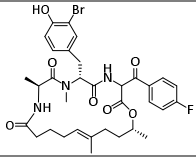
Die an der Hydroxyfunktion geschützten und oxidierten Derivate **47a-b** und **49a-b** aus der Aldolreaktion mit in 4-Position halogenierten Benzaldehyden zeigen eine Aktivität im einstelligen mikromolaren Bereich (*Tabelle 4.18*). Zum Vergleich sind auch die Edukte **28** und **46** der Aldolreaktion nochmals aufgeführt. Die zweistufige Einführung des halogenierten Acylrests zeigt beim Derivat **46** ohne Stereozentrum im Polyketidteil keine signifikante Veränderung der Aktivität. Im Fall des Makrocyclus **28** mit invertiertem Stereozentrum wird durch Modifizierung der Glycin-Einheit ein leichter Aktivitätsgewinn um eine Zehnerpotenz verzeichnet. Die Fälle a und b mit den jeweils zusätzlich eingeführten Halogenatomen Brom oder Fluor liegen im gleichen Aktivitätsbereich. Die Derivate **47a-b** sind nur ein wenig aktiver als die Derivate **49a-b** mit dem invertierten Stereozentrum (*Eintrag 2-5*).

Tabelle 4.18 Halb-inhibitorische Konzentration IC₅₀ in µM der geschützten und oxidierten Aldolprodukte mit zusätzlichem Halogenatom **47a-b** und **49a-b** gegenüber zwei verschiedenen humanen Krebszelllinien

| Eintrag | Derivat | Strukturformel | IC ₅₀ [µM] HCT-116 | IC ₅₀ [µM] U-2 OS |
|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 46 |  | 2.9 | 2.4 |
| 2 | 47b |  | 3.2 | 3.6 |
| 3 | 47a |  | 6.7 | 2.3 |
| 4 | 49b |  | 4.5 | 5.6 |
| 5 | 49a |  | 6.9 | 8.8 |
| 6 | 28 |  | 33.3 | 33.8 |

Die Entschützung der oxidierten Aldolprodukte mit zusätzlichem Halogenatom führt zu einem eindeutigen Aktivitätsanstieg um zwei Zehnerpotenzen (*Tabelle 4.19*). Die entschützten Derivate liegen im niedrigen bis mittleren nanomolaren Bereich. Die entschützten Makrocyclen **51a-b** und **52a-b** zeigen jetzt auch, dass 4-Brombenzaldehyd im Vergleich zu dem Fluoräquivalent in der Aldolreaktion zu den aktiveren Derivaten **51a** und **52a** führen (*Eintrag 1 und 3*). Außerdem sind die cyclischen Depsipeptide **51a-b** ohne Stereozentrum aktiver als die mit invertiertem Stereozentrum (*Eintrag 1-2*).

Tabelle 4.19 Halb-inhibitorische Konzentration IC₅₀ in nM der entschützten und oxidierten Aldolprodukte mit zusätzlichem Halogenatom **51a-b** und **52a-b** gegenüber zwei verschiedenen humanen Krebszelllinien

| Eintrag | Derivat | Strukturformel | IC ₅₀ [nM] | |
|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|
| | | | HCT-116 | U-2 OS |
| 1 | 51a |  | 10.9 | 46.2 |
| 2 | 51b |  | 28.2 | 43.0 |
| 3 | 52a |  | 30.7 | 136 |
| 4 | 52b |  | 123 | 160 |

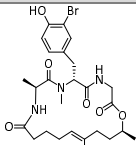
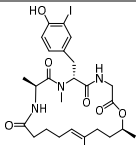
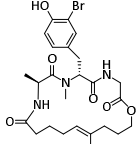
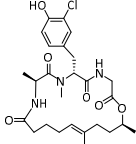
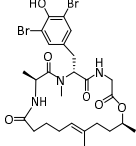
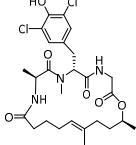
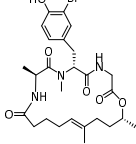
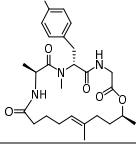
Da mehrmals festgestellt wurde, dass ein großer Aktivitätsgewinn durch Entschützung der Hydroxygruppe am Tyrosin resultiert, sollten auch die einfachsten cyclischen Depsipeptide mit der nicht-modifizierten Glycin-Einheit entschützt und ihre Cytotoxizität bestimmt werden (*Tabelle 4.20*). Das aktivste entschützte Derivat **53a** (*Eintrag 1*) ist um 3 Zehnerpotenzen aktiver als die geschützte Vorstufe **20a** und besitzt eine höhere Aktivität als der Naturstoff Miuraenamid A (*Tabelle 4.16*, Derivat **39a** (E)). In diesem Fall zeigt das vereinfachte Derivat eine verbesserte Cytotoxizität. Jedoch zeigt z.B. das Derivat **51a** (*Tabelle 4.19*, *Eintrag 1*) mit bromiertem Benzoylrest und ohne Stereozentrum im Polyketidteil eine leicht höhere Aktivität als das entsprechende nicht-modifizierte Derivat **53g** (*Tabelle 4.20*, *Eintrag 3*).

Die Aktivitätsreihenfolge der Derivate **53a-h** ändert sich durch die Entschützung leicht im Vergleich zu den geschützten Analoga. Durch Entschützung wird das monoiodierte Derivat **53b** aktiver als das monobromierte Derivat **53g** ohne Stereozentrum im Polyketidteil (*Tabelle 4.20*, *Eintrag 2-3*) und der monochlorierte Makrocyclus **53f** wird aktiver als die doppelt

Ergebnisse und Diskussion

halogenierten Depsipeptide **53d** und **53e** (Eintrag 4-6). Die IC₅₀-Werte dieser Derivate liegen nur im hoch-nanomolaren Bereich und die des Makrocyclus **53h** mit invertiertem Stereozentrum sowie des nicht-halogenierten Derivats **53c** im niedrig-mikromolaren Bereich (Eintrag 7 und 8).

Tabelle 4.20 Halb-inhibitorische Konzentration IC₅₀ in nM von vereinfachten, entschützten Miuraenamid-Derivaten **53a-h** gegenüber zwei verschiedenen humanen Krebszelllinien

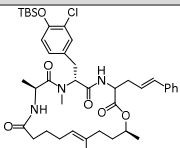
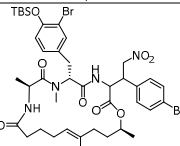
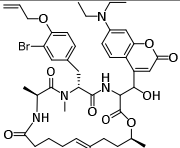
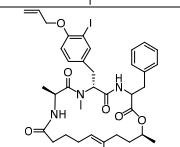
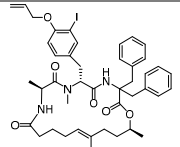
| Eintrag | Derivat | Strukturformel | IC ₅₀ [nM] | |
|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|
| | | | HCT-116 | U-2 OS |
| 1 | 53a |  | 1.2 | 4.8 |
| 2 | 53b |  | 6.5 | 11.4 |
| 3 | 53g |  | 18.1 | 56.1 |
| 4 | 53f |  | 23.0 | 72.8 |
| 5 | 53d |  | 313 | 50.3 |
| 6 | 53e |  | 841 | 504 |
| 7 | 53h |  | 1613 | 1995 |
| 8 | 53c |  | 12203 | 15997 |

Die IC₅₀-Werte der zuvor geschützten Analoga liegen im Bereich von 1-100 µM (Tabelle 4.14). Durch Entschützung dieser Derivate ergibt sich ein ausgedehnterer Konzentrationsbereich von 1 nM bis 16 µM (Tabelle 4.20). Die Makrocyclen **53h** und **53c** zeigen den kleinsten

Aktivitätsanstieg durch die freie Hydroxyfunktion und das monobromierte Derivat **53a** ist um den Faktor 10.000 aktiver als das nicht-halogenierte Derivat **53c** (Eintrag 1 und 8). Beeindruckend ist, dass das stark vereinfachte entschützte, cyclische Depsipeptid **53g** ohne Stereozentrum im Polyketidteil und mit nicht-modifizierter Glycin-Einheit einen IC₅₀-Wert im nanomolaren Bereich zeigt (Eintrag 3).

Im Weiteren wurden die geschützten Derivate, welche durch nachträgliche Peptid-Modifizierung an der Glycin-Einheit erhalten wurden, im MTT-Assay auf ihre cytotoxische Eigenschaften untersucht (Tabelle 4.21). Durch klassische Reaktionen wie Aldol- und Michael-Addition sowie einfache und allylische Alkylierungen konnte bewiesen werden, dass das Konzept der Peptid-Modifizierung an vereinfachten Miuraenamid-Derivaten leicht den Zugang zu weiteren Derivaten eröffnet. Die an der Hydroxyfunktion silyl-geschützten Allylierungs- und Michael-Produkte **65** und **63** zeigen eine hohe Aktivität im mittleren und hochnanomolaren Bereich (Eintrag 1-2). Die IC₅₀-Werte wurden hier jeweils für die Haupt- und die Nebendiastereomeren bestimmt.

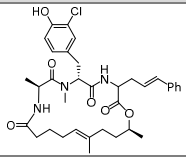
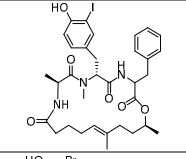
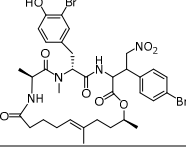
Tabelle 4.21 Halb-inhibitorische Konzentration IC₅₀ in μM von weiteren, geschützten Derivaten, die durch nachträgliche Peptid-Modifizierung erhalten wurden, gegenüber zwei verschiedenen humanen Krebszelllinien; HD = Hauptdiastereomer(e), ND = Nebendiastereomer(e)

| Eintrag | Derivat | Strukturformel | IC ₅₀ [μM] | |
|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------|
| | | | HCT-116 | U-2 OS |
| 1 | 65 |  | HD: 0.17 | 0.11 |
| | | | ND: 0.03 | 0.09 |
| 2 | 63 |  | HD: 0.12 | 0.14 |
| | | | ND: 0.24 | 0.24 |
| 3 | 56 |  | 2.1 | 1.7 |
| 4 | 69 |  | 8.4 | 5.0 |
| 5 | 70 |  | 11.5 | 27.1 |

Bei dem Allylierungsprodukt **65** zeigt das Nebendiastereomer eine höhere Aktivität, während bei der Michael-Addition die Hauptdiastereomeren **63** aktiver sind. Das geschützte und Fluorophor-getaggte Derivat **56** zeigt eine gute Aktivität im niedrig-mikromolaren Bereich, obwohl das durch Aldol-Addition eingeführte Cumarin-Derivat sterisch sehr anspruchsvoll ist (*Eintrag 3*). Das analoge nicht-modifizierte Derivat **20a** ist nur um den Faktor 2 aktiver als das Fluorophor-getaggte Derivat **56**. Das zeigt eindrucksvoll, dass die gewählte variable Position des Glycins am C-Terminus geradezu prädestiniert ist für Peptid-Modifizierungen, da hier viele verschiedene und auch sterisch anspruchsvolle Reste ohne signifikanten Aktivitätsverlust toleriert werden. Auch das benzylierte Derivat **69** (*Eintrag 4*), das durch einfache, regioselektive Alkylierung hergestellt wurde, liegt im gleichen Aktivitätsbereich wie das entsprechende nicht-benzylierte Derivat **20b** und das doppelt benzylierte Derivat **70** (*Eintrag 5*) verliert nur wenig an Aktivität und liegt immer noch im niedrig-mikromolaren Bereich.

Durch Entschützung der Alkylierungs- und Michael-Produkte konnten die IC₅₀-Werte nochmals verbessert werden (*Tabelle 4.22*). Die Nebendiastereomeren **64** der Michael-Addition als auch die Alkylierungsprodukte **66** und **71** zeigen eine höhere Aktivität als der Naturstoff Miuraenamid A (**39a** (*E*)). Das Haupt- als auch das Nebendiastereomer **66** der allylischen Alkylierung liegt mit seiner Aktivität unterhalb des niedrig-nanomolaren Bereichs, also fast schon im picomolaren Bereich (*Eintrag 1*).

Tabelle 4.22 Halb-inhibitorische Konzentration IC₅₀ in nM der entschützten Alkylierungs- und Michael-Produkte **66**, **71** und **64** gegenüber zwei verschiedenen humanen Krebszelllinien; HD = Hauptdiastereomer(e), ND = Nebendiastereomer(e)

| Eintrag | Derivat | Strukturformel | IC ₅₀ [nM] | |
|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| | | | HCT-116 | U-2 OS |
| 1 | 66 |  | HD: < 0.9 | HD: < 0.9 |
| | | | ND: < 0.9 | ND: < 0.9 |
| 2 | 71 |  | 1.4 | < 0.9 |
| 3 | 64 |  | HD: 101 | 1.3 |
| | | | ND: 2.5 | 3.8 |

Da frühere Ergebnisse zeigten, dass monobromierte Derivate aktiver sind als monochlorierte, könnte hier durch Wiederholung der Reaktion am monobromierten Derivat **20a** die Aktivität womöglich noch weiter gesteigert werden. Der benzylierte, entschützte Makrocyclus **71** liegt ebenfalls schon an der Grenze zwischen niedrig-nano- und hochpicomolarem Bereich (*Eintrag 2*). Die Hauptdiastereomeren **64** der Michael-Addition sind etwas weniger aktiv als die Nebendiastereomeren (*Eintrag 3*). Bei dem IC₅₀-Wert von 101 nM für HCT-116-Zellen könnte es sich eventuell um einen "Ausreißer" handeln. Die Nebendiastereomeren **64** liegen ebenfalls im niedrig-nanomolaren Bereich und sind auch aktiver als der Naturstoff Miuraenamid A (**39a** (*E*)).

Durch die vorliegenden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Hydroxyfunktion des Tyrosins als auch die Monohalogenierung essentiell für die cytotoxische Eigenschaft der Derivate ist. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass das Stereozentrum im Polyketidteil ohne signifikanten Aktivitätsverlust vernachlässigt werden kann. Die aufwendige, 3-stufige Peptid-Modifizierung zum Aufbau der unnatürlichen Aminosäure am C-Terminus des Naturstoffs kann ebenfalls ohne Verlust an Cytotoxizität eingespart werden, denn das monobromierte und entschützte Derivat **53a** mit nicht-modifizierter Glycin-Einheit zeigt eine höhere Aktivität als der Naturstoff Miuraenamid A. Weiterhin wurde bewiesen, dass das Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung am α -Kohlenstoff des C-Terminus die Einführung verschiedener Substituenten ermöglicht und Variation an dieser Position im Hinblick auf die Aktivität toleriert wird.

4.15.2 Fluoreszenz-mikroskopische Studien

Heutzutage spielt in der modernen Naturstoffforschung nicht nur die Isolierung, Strukturaufklärung, Totalsynthese und Charakterisierung von neuartigen Naturstoffen eine große Rolle, sondern ebenfalls die genaue Kenntnis der molekularen Angriffsziele (Targets) und der zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen. Dafür wurden in den letzten Jahren u.a. Fluoreszenz-Labeling-Techniken sowie eine Fülle an anspruchsvollen Lichtmikroskopie-Techniken entwickelt.^[165] Für die Entwicklung von hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie in der Nanodimension wurde sogar erst kürzlich der Chemie-Nobelpreis 2014 an Eric Betzig, Stefan Hell und William Moerner vergeben.^[166] *Live cell imaging* ist eine der häufigsten Anwendungen zur Untersuchung von dynamischen Prozessen in lebenden Zellen mittels Fluoreszenz-Mikroskopie.^[165] Diese sehr sensitive Technik erlaubt durch Fluoreszenzmarkierung von Molekülen die Beobachtung von molekularen und zellulären Prozessen. Durch dieses biomolekulare *Imaging* können auch Targets identifiziert werden.^[167] Wesentliche Grundvoraussetzung für *live cell imaging* Studien ist, dass die biomolekularen Zielstrukturen durch die Fluoreszenzmarkierung ihre Funktionalität bzw. Dynamik nicht verlieren. Um solche zellulären Prozesse zu verfolgen, können in einem eher aufwendigen Verfahren die zu untersuchenden Proteine mit einem fluoreszierenden Tag (z.B. GFP, *green-fluorescent protein*) ausgestattet werden.^[168]

Alternativ kann der Wirkstoff selbst, wie im Fall von Derivat **56**, funktionalisiert werden. Allerdings muss der modifizierte Naturstoff nach wie vor die Membran durchdringen können und interzellulär stabil sein.

Wie bereits zuvor erwähnt (*Kapitel 2.3.2*) konnte eine japanische Forschergruppe 2011 erstmals zeigen, dass Miuraenamid A Aktin als Target besitzt.^[12] Eine *High Content Screening*-Analyse an HeLa-Zellen lieferte Miuraenamid A als Hit, da es sowohl die Cytoplasma- als auch Kernmorphologie der HeLa-Zellen stark beeinflusste, was auf eine Stabilisierung von Aktin-filamenten zurückgeführt wurde. Um Aktin als Target der Miuraenamide nochmals zu bestätigen, wurden zunächst Studien mit fixierten Zellen durchgeführt, da eine immunzytochemische Markierung mit fluoreszierenden Antikörpern die einfachste Methode darstellt, um Einflüsse auf die Aktinfilamente zu untersuchen.

Durch Behandlung von U-2 OS Zellen mit dem totalsynthetisch hergestellten Naturstoff Miuraenamid A konnten diese Ergebnisse durch Visualisierung mittels Immunfluoreszenzfärbung reproduziert werden (*Abbildung 4.3*). Die Zellkerne wurden mit dem Farbstoff Hoechst33342 blau eingefärbt. Aktin wurde mit einem β -Aktin-Primärantikörper markiert und durch den Alexa488-gelabelten Sekundärantikörper, der auf den ersten Antikörper gerichtet ist, sichtbar gemacht. Durch Behandlung der Krebszellen mit Miuraenamid A im Bereich von 2–20 nM entstanden bereits deutliche Kondensationsspots von Aktin vor allem im Bereich um die Zellkerne und bei höheren Miuraenamid-Konzentrationen (50–100 nM) sind alle Zellen signifikant betroffen und es kommt zur Kernkondensation und zum kompletten Zerfall des Aktin-Cytoskeletts. Miuraenamid A fördert bzw. induziert also die Polymerisation von Aktin, genauso wie Chondramid.^[9,10] Das Netzwerk der Aktinfilamente der Zelle ist von großer Bedeutung für sehr viele dynamische Prozesse und spielt ebenfalls eine wesentliche Rolle in der Aufrechterhaltung der Zellstabilität.^[5] Durch Beeinflussung des dynamischen Auf- und Abbaus von Aktin, hemmt Miuraenamid A die Vermehrung von Krebszellen vor allem durch Einflussnahme auf essentielle Transportprozesse und Inhibierung der Krebszellmotilität.

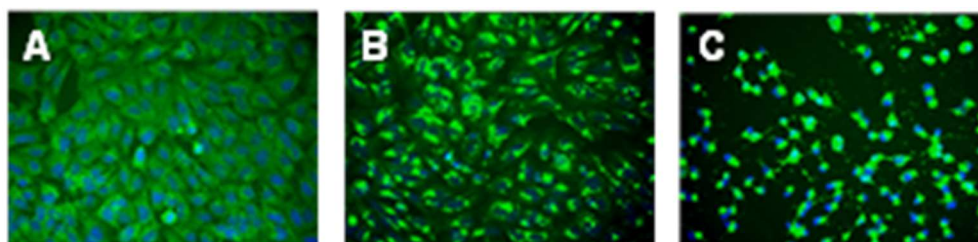


Abbildung 4.3 Behandlung von U-2 OS Zellen mit Miuraenamid A (14 h); A) 0.5% (v/v) MeOH, B) 20 nM Miuraenamid A und C) 100 nM Miuraenamid A; Aktinfilamente wurden anschließend mittels Immunfluoreszenz visualisiert (Alexa488-Label grün); Zellkerne blau (Hoechst33342)

Um den Einfluss von Miuraenamid auf lebende Zellen zu untersuchen, wurde das Fluorophor-getaggte Derivat **56** synthetisiert. Da der zuvor beschriebene Versuch lediglich eine Momentaufnahme der Aktinfilamente liefert und unter Umständen die Situation *in vivo* nicht eindeutig wiedergibt, können detaillierte Einblicke nur über *live cell imaging* erlangt werden.^[169]

In *Abbildung 4.4* ist die Behandlung von U-2 OS Zellen für 16 h mit dem Derivat **56** in unterschiedlichen Konzentrationen gezeigt. Bei der Aufnahme A handelt es sich um unbehandelte Zellen als Vergleich, die kaum Eigenfluoreszenz bei der gewählten Anregungs- und Emissionswellenlänge zeigen. Im Fall B und C wurden die Zellen mit 1 und 10 $\mu\text{g/ml}$ des fluoreszierenden Miuraenamid-Derivats **56** behandelt. In den komplett adhärent gewachsenen Zellen erkennt man die einzelnen Aktinfasern sehr gut. Bei Behandlung mit 100 $\mu\text{g/ml}$ des Derivats **56** (D) tritt dann auch der Stabilisierungseffekt auf, der zu einem Verklumpen der Aktinfasern führt. In nachfolgenden zeitaufgelösten Experimenten wird also idealerweise eine Konzentration von 10–100 $\mu\text{g/ml}$ von **56** verwendet. So können zum einen dynamische Prozesse auf Aktinfilamente untersucht werden (**56** als sog. „*tool compound*“) und zum anderen können weitere Zellbestandteile parallel angefärbt werden (sog. *Multiplexing*) um den Wirkmechanismus der Miuraenamide detaillierter zu untersuchen.

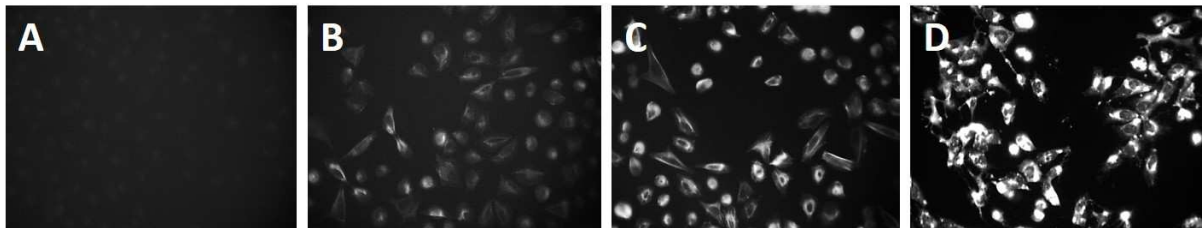


Abbildung 4.4 Behandlung von U-2 OS Zellen mit Derivat **56** (16 h); A) unbehandelt, B) 1 $\mu\text{g/ml}$, C) 10 $\mu\text{g/ml}$ und D) 100 $\mu\text{g/ml}$

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden Kieselgel-Fertigfolien der Firma *Sigma Aldrich* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und Tauchreagenz (Kaliumpermanganat- bzw. und Ninhydrin-Lösung).

Zur **Säulenchromatographie** wurden Säulen mit Kieselgel (60 M 40-63 μm) der Firma *Macherey-Nagel* nassgepackt. Bei Verwendung von CH_2Cl_2 /Methanol bzw. PE/EE (< 1:1) wurde das Kieselgel vorher gespült.

$^1\text{H-NMR-Spektren}$ wurden mit einem 400 MHz-Kernresonanzspektrometer (*Bruker AV II 400*) und mit zwei 500 MHz-Geräten (*Bruker DRX* bzw. *AV 500*) aufgenommen. Die Kalibrierung wurde auf die Lösungsmittel CDCl_3 ($\delta = 7.26 \text{ ppm}$) und CD_3CN ($\delta = 1.94 \text{ ppm}$) vorgenommen. Die Auswertung erfolgte nach erster Ordnung mittels *Mestre-C-Software*. Die Multiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, bs = breites Signal, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, sh = Signalhaufen. Die chemischen Verschiebungen sind δ -Werte und werden in ppm angegeben.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden ebenfalls mit oben genannten Spektrometern aufgenommen (*Bruker AV II 400*: Messfrequenz 100 MHz, *Bruker DRX* bzw. *AV 500*: Messfrequenz 125 MHz). Die Kalibrierung erfolgte in Bezug auf das Lösungsmittelsignal (CDCl_3 : $\delta = 77.0 \text{ ppm}$, CD_3CN : $\delta = 1.24 \text{ ppm}$). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben, die Messungen erfolgten breitbandentkoppelt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH_2 -Gruppe), q = Quartett (CH_3 -Gruppe).

Optische Drehwerte wurden mit einem *Perkin-Elmer-Polarimeter (Modell 341)* in einer thermostatisierten ($20^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$) 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe ($\lambda = 589 \text{ nm}$). Nach Eingabe der Konzentration wurde die spezifische Rotation ($[\alpha]_D^{20}$ -Werte) vom Messgerät berechnet. Die Konzentrationen sind in g/100 ml angegeben.

Schmelzbereiche wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzbereichbestimmungsapparatur *MELTEMP II* der Firma *Laboratory Devices* gemessen und nicht korrigiert.

Elementaranalysen wurden im Servicezentrum Elementanalytik der Universität des Saarlandes von Frau S. Harling gemessen.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden am Institut der organischen Chemie von Herrn R. Thomes m. H. eines *MAT 95*-Gerätes der Firma *Finnigan* aufgenommen. Die Fragmentierung erfolgte durch chemische Ionisation (CI).

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) erfolgte an einem Gerät der Firma *Merck-Hitachi* (Modell *LaChrom D-7000*). Als chirale Trennphase diente eine *Chiralcel OD-H* (250x4.6 mm) der Firma *Daicel Chemical Industries*. Die Auswertung erfolgte m. H. des *Multi-HSM-Managers* der Firma *Merck*.

Präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (präp. HPLC) erfolgte ebenfalls an einem Gerät der Firma *Merck-Hitachi* (Modell *LaChrom D-7150*). Als Trennphase wurde eine *Reprosil 100 C18-Säule* (100x20 mm, 5 µm Korngröße) der Firma *Altmann Analytik* sowie eine *Luna C18-Säule* (100x10 mm, 5 µm Korngröße) der Firma *Phenomenex* verwendet. Die Auswertung erfolgte ebenfalls m. H. des *Multi-HSM-Managers*.

Gaschromatographie (GC) wurde m. H. des Gaschromatographen *GC-2010* der Firma *Shimadzu* durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit der Software *GC Solution* der Firma *Shimadzu*. Als Trennphase diente eine *Chirasil-Dex-CB-Kapillarsäule* (25 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser). Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet.

Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS) erfolgte an einem Gerät der Firma *Shimadzu*. Für die Flüssigkeitschromatographie wurde das Modell *10AT VP* benutzt, für die Massenspektrometrie das Modell *LCMS 2020*. Als Säule wurde eine *Luna 100* (50x4.6 mm, 3 µm Korngröße) der Firma *Phenomenex* verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Software *LabSolutions* der Firma *Shimadzu*.

Verwendete **Lösungsmittel** und **Chemikalien** wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen oder stammten aus Laborbeständen. Einige Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert.

Wasserfreie Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren getrocknet (Tetrahydrofuran, Diethylether über Natrium) oder wurden über Molekularsieb (Dimethylformamid, Dichlormethan) im Chemikalienlager erworben und unter Schutzgasatmosphäre aufbewahrt.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Veresterung mit Thionylchlorid und Boc-Schützung von Aminosäuren

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. Aminosäure in Methanol (2 ml/mmol) wurden bei RT 1.2 Äq. Thionylchlorid langsam zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Das Hydrochlorid wurde durch Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknen im HV erhalten. Das freie Amin wurde durch Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, Neutralisieren mit ges. NaHCO₃-Lösung und anschließender Extraktion mit EE erhalten. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Zur Boc-Schützung wurde das Hydrochlorid bzw. das freie Amin in abs. CH₂Cl₂ (2–3 ml/mmol) unter Stickstoffatmosphäre suspendiert und bei 0°C mit 2.0 Äq. Triethylamin (NEt₃) versetzt. Nach 10 min Rühren wurden 1.05 Äq. Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O) hinzugegeben und die

Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EE aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 1 M KHSO_4 -Lösung sowie mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2: *O-Allyl-Schützung mit Allylbromid*

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. des zu schützenden Tyrosinderivats in abs. DMF (2–5 ml/mmol) wurden bei RT unter Stickstoffatmosphäre nacheinander je nach Substrat 1.2–2.0 Äq. Kaliumcarbonat sowie 1.2–2.0 Äq. Allylbromid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit EE verdünnt und mit Wasser dreimal gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3: *Esterverseifung mit LiOH-Lösung*

Eine Lösung aus 1.0 Äq. des Esters in THF/MeOH (3:1; 5–8 ml/mmol) wurde bei 0°C mit 1.05 Äq. LiOH in dest. H_2O (2 ml/mmol Ester) versetzt und bis zur vollständigen Entschützung gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand mit 1 M HCl-Lösung auf pH 2 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert, die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV 4: *N-Methylierung einer Aminosäure*

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. der zu methylierenden Aminosäure in abs. THF (5 ml/mmol) wurden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre langsam 6.0 Äq. NaH (60 % in Mineralöl) in mehreren Portionen langsam zugegeben. Anschließend wurden 8.0 Äq. Methyljodid langsam zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit EE verdünnt und mit Wasser hydrolysiert. Die organische Phase wurde anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lösung extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen danach mit 1 M HCl-Lösung angesäuert. Die freigesetzte Säure wurde mit EE extrahiert, die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rückstands erfolgte säulenchromatographisch.

AAV 5: *Peptidknüpfung mit Hilfe von TBTU*

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. der *N*-geschützten Aminosäure und 1.1 Äq. Glycinmethylester-Hydrochlorid in abs. CH_2Cl_2 (5–10 ml/mmol) wurden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre 2.1 Äq. Di-*iso*-propylethylamin (DIPEA) zugetropft. Nach 10 min wurden 1.1 Äq. *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborat (TBTU) zugegeben und die Reaktions-

mischung über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EE aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO_4 -Lösung, ges. NaHCO_3 -Lösung sowie ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 6a: *Boc-Entschützung mit HCl in Dioxan*

1.0 Äq. des Boc-geschützten Peptidderivats wurden bei 0°C mit 10 Äq. einer 4 M HCl -Lösung in Dioxan versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Hydrochlorid im HV getrocknet.

AAV 6b: *Boc-Entschützung mit TFA in Dichlormethan*

Zu 1.0 Äq. des Boc-geschützten Peptidderivats wurde bei 0°C ein Gemisch aus CH_2Cl_2 und Trifluoressigsäure (TFA) (1:1; 10 ml/mmol) zugegeben. Nach beendeter Entschützung (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in ges. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt, wodurch das freie Amin erhalten wurde.

AAV 7: *Peptidknüpfung N-methylierter Aminosäuren mit Hilfe von PyBOP*

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. des freien, N-methylierten Amins bzw. des Hydrochlorids und 1.1 Äq. des Boc-(S)-Alanins in abs. CH_2Cl_2 (4–5 ml/mmol) wurden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre 3.1 Äq. Di-*iso*-propylethylamin (DIPEA) zugetropft. Nach 10 min wurden 1.1 Äq. (Benzotriazol-1-yloxy)tri-pyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EE aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit 1 M KHSO_4 -, ges. NaHCO_3 - sowie ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 8: *Steglich-Veresterung mit Hilfe von DCC/DMAP*

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. der Tripeptidsäure und 1.0–1.2 Äq. des Polyketidalkohols in abs. CH_2Cl_2 (8 ml/mmol) wurden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre 0.1 Äq. 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) zugegeben. Nach 5 min wurde eine Lösung von 1.2 Äq. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in CH_2Cl_2 (3 ml/mmol) langsam zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Et_2O aufgenommen. Das ausgefallene Harnstoffderivat wurde abgesaugt, die organische Phase erneut eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 9a: *TBDMS-Entschützung mit TBAF-Lösung*

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. des TBDMS-geschützten Alkohols in THF (1–3 ml/mmol) wurden bei RT 1.2–1.5 Äq. einer 1 M TBAF-Lösung in THF zugetropft bzw. 1.1 Äq. TBAF·3H₂O zugegeben. Nach beendeter Entschützung (DC-Kontrolle) wurde mit EE verdünnt, mit 1 M HCl-Lösung sowie mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch oder mittels präparativer HPLC gereinigt.

AAV 9b: *TBDMS-Entschützung mit AcOH*

1.0 Äq. des TBDMS-geschützten Alkohols wurden in einem Gemisch aus AcOH/THF/H₂O (3:1:1; 10 ml/mmol) gelöst und bei RT bis zur vollständigen Entschützung (DC-Kontrolle) gerührt. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt, der Rückstand in H₂O/EE aufgenommen und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 10: *Jones-Oxidation zur Carbonsäure*

Jones-Reagenz (3 M): 100 mg CrO₃, 291 µl H₂O, 84 µl H₂SO₄ (konz.)

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. des Alkohols in Aceton (7 ml/mmol) wurden bei 0°C 3.0 Äq. des Jones-Reagenzes (3 M) zugetropft. Nach 10–20 min (DC-Kontrolle) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen und das Reaktionsgemisch anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit EE extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 11: *Makrolactamisierung über Pentafluorphenyl-Methode*

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. der Depsipeptidsäure und 1.1 Äq. Pentafluorphenol (PFP) in abs. CH₂Cl₂ (10 ml/mmol) wurden bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre 1.1 Äq. 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit EE verdünnt und mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Extraktion der wässrigen Phase wurde die vereinigte organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Anschließend wurde der so erhaltene, Boc-geschützte Pentafluorphenyl-Ester ohne weitere Aufreinigung zur Boc-Abspaltung mit einem Gemisch aus CH₂Cl₂/TFA (4:1; 10 ml/mmol) umgesetzt. Dazu wurde der Aktivester in abs. CH₂Cl₂ unter Stickstoffatmosphäre gelöst und bei 0°C TFA langsam zugetropft.

Nach beendeter Boc-Entschützung (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit CH_2Cl_2 (10–20 ml/mmol) verdünnt und bei 40°C langsam zu einem Zweiphasengemisch aus Chloroform und ges. NaHCO_3 -Lösung (7:1; 400 ml/mmol) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch auf 60°C erwärmt und über Nacht heftig gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 12: Aldol-Reaktion am Makrocyclus

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 5.1 Äq. *N,N*-Diisopropylamin (DIPA) in abs. THF (1.5 ml/mmol) in einem Schlenkkolben vorgelegt, auf -40°C abgekühlt und langsam 5.0 Äq. *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) zugetropft. Die Basenlösung wurde für 10 min bei RT gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. In einem zweiten Schlenkkolben wurde der Makrocyclus in abs. THF (7.5 ml/mmol) gelöst und ebenfalls auf -78°C abgekühlt. Die resultierende LDA-Lösung wurde langsam zur letzteren hinzugetropft, sodass eine knallrote Enolat-Lösung entstand. Nach 5–10 min Rühren bei -78°C wurde eine Lösung aus 2.0 Äq. Benzaldehyd in abs. THF (2 ml/mmol) hinzugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Im Fall des Dipeptids wurden nur 3.5 Äq. LDA und im Fall des Tripeptids 4.5 Äq. LDA verwendet.

AAV 13: DMP-Oxidation zum Keton

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.0 Äq. des zu oxidierenden Alkohols in abs. CH_2Cl_2 (20 ml/mmol) gelöst und bei RT 1.2 Äq. Dess-Martin-Periodinan (DMP) hinzugegeben. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit Et_2O verdünnt und mit einem Gemisch aus NaOH- und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung sowie danach mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 14a: O-Alkylierung zum Enolether

Zu 1.0 Äq. des vorliegenden Ketons wurden 1.6 Äq. NaH (freigewaschen von Mineralöl) zugegeben. Bei 0°C wurde die Mischung in abs. DMF (5–10 ml/mmol) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und 1.5 h gerührt. Zur resultierenden gelb-klaren Lösung wurden 1.1 Äq. Methyltriflat gegeben. Nach ca. 1 h Rühren (LC-MS-Kontrolle) wurde mit EE verdünnt, mit Wasser sowie mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

AAV 14b: Allyl-Entschützung mit Ru-Katalysator

Zur Allyl-Entschützung wurden 1.0 Äq. Allylether unter Stickstoffatmosphäre in abs. MeOH (15 ml/mmol) gelöst und bei RT je nach Ansatzgröße 0.1–0.2 Äq. Chinolincarbonsäure sowie 0.1–0.2 Äq. Ru-Katalysator $\text{CpRu}^{\text{II}}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$ hinzugegeben. Nach beendeter Entschützung (LC-MS-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Ru-Katalysator entweder durch schnelle Säulenchromatographie sowie anschließende Aufreinigung mit der präparativen Umkehrphasen-HPLC oder durch Rühren mit DMSO über Nacht und anschließender Säulenchromatographie abgetrennt.

AAV 15: TBDMS-Schützung

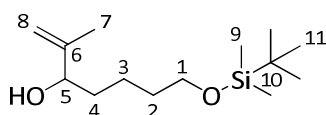
Zu einer Lösung aus 1.0 Äq. des zu schützenden Alkohols in abs. DMF (4–8 ml/mmol) wurden bei 0°C 1.2–1.5 Äq. Imidazol und anschließend 1.2–1.5 Äq. TBDMSCl hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EE verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

5.3 Synthese der Verbindungen

7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylhept-1-en-3-ol (1**)**^[134]

Ausgehend von 5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)pentanal^[139,140] wurde Allylalkohol **1** durch eine Grignard-Reaktion erhalten. Dazu wurden 58.6 ml (29.3 mmol) Isopropenylgrignardlösung (0.5 M in THF) verdünnt in 28 ml abs. THF vorgelegt und bei 0°C 4.86 g (22.5 mmol) Aldehyd, gelöst in 40 ml abs. THF, langsam zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0°C und 1 h bei RT wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und anschließend die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde die organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan/ Et_2O 8:2) wurden 4.93 g (19.1 mmol, 85 % d. Th.) Allylalkohol **1** als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

[DC: Pentan/ Et_2O 8:2, R_f (**1**) = 0.27]



1

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 9-H), 0.89 (s, 9 H, 11-H), 1.38 (m, 2 H, 3-H), 1.52–1.59 (sh, 4 H, 2-H, 4-H), 1.72 (dd, $^4J_{7,8a} = ^4J_{7,8b} = 1.0$ Hz, 3 H, 7-H), 3.61 (t, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 2 H, 1-H), 4.06 (td, $^3J_{5,4} = 6.4$ Hz, $^3J_{5,\text{OH}} = 3.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.83 (m, 1 H, 8-H_a), 4.94 (m, 1 H, 8-H_b).

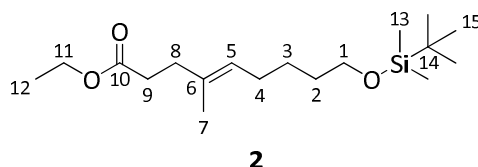
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = −5.3 (q, C-9), 17.5 (q, C-7), 18.4 (s, C-10), 21.9 (t, C-3), 26.0 (q, C-11), 32.7 (t, C-2), 34.7 (t, C-4), 63.1 (t, C-1), 75.9 (d, C-5), 111.0 (t, C-8), 147.6 (s, C-6).

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₄ H ₃₁ O ₂ Si ⁺ [M+H] ⁺ | 259.2088 | 259.2088 |

(4E)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-non-4-ensäure-ethylester (2)^[134]

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 7.24 g (28.0 mmol) Allylalkohol **1** in 32.1 ml (175 mmol) Orthoessigsäureethylester gelöst, 20 µl Propionsäure hinzugegeben und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Der überschüssige Orthoester wurde abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 40:1, 20:1) gereinigt. So konnten 8.62 g (26.2 mmol, 94 % d. Th.) Ester **2** als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

[DC: PE/EE 20:1, R_f (**2**) = 0.35]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 13-H), 0.89 (s, 9 H, 15-H), 1.24 (t, ³J_{12,11} = 7.1 Hz, 3 H, 12-H), 1.35 (m, 2 H, 3-H), 1.49 (m, 2 H, 2-H), 1.60 (s, 3 H, 7-H), 1.98 (dt, ³J_{4,5} = 7.3 Hz, ³J_{4,3} = 7.3 Hz, 2 H, 4-H), 2.29 (m, 2 H, 9-H), 2.40 (m, 2 H, 8-H), 3.59 (t, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 2 H, 1-H), 4.11 (q, ³J_{11,12} = 7.2 Hz, 2 H, 11-H), 5.15 (tq, ³J_{5,4} = 7.1 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.2 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = −5.3 (q, C-13), 14.3 (q, C-12), 15.9 (q, C-7), 18.4 (s, C-14), 25.9 (t, C-3), 26.0 (q, C-15), 27.6 (t, C-4), 32.4 (t, C-9), 33.3 (t, C-2), 34.7 (t, C-8), 60.2 (t, C-11), 63.1 (t, C-1), 125.4 (d, C-5), 133.3 (s, C-6), 173.5 (s, C-10).

Elementaranalyse:

| | | | |
|---------------------------------------------------|------|---------|---------|
| C ₁₈ H ₃₆ O ₃ Si | Ber. | C 65.80 | H 11.04 |
| (328.56) | Gef. | C 65.87 | H 10.94 |

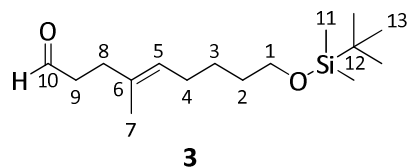
| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₈ H ₃₇ O ₃ Si ⁺ [M+H] ⁺ | 329.2506 | 329.2506 |

(4E)-9-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylnon-4-enal (3)

Zu einer Lösung von 2.27 g (6.90 mmol) Ester **2** in 21 ml abs. Toluol wurden bei −78°C 6.90 ml (6.90 mmol) einer 1 M DibalH-Lösung in *n*-Hexan langsam zugetropft. Nach ca. 1.5 h Rühren bei −78°C (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung mit EE verdünnt, mit ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung hydrolysiert und anschließend bei RT über Nacht gerührt. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert, die vereinigte organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet

und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 95:5) wurden 1.86 g (6.54 mmol, 95 % d. Th.) Aldehyd **3** als farblose Flüssigkeit erhalten.

[DC: PE/EE 95:5, R_f (**3**) = 0.25]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 11-H), 0.89 (s, 9 H, 13-H), 1.36 (m, 2 H, 3-H), 1.50 (m, 2 H, 2-H), 1.61 (s, 3 H, 7-H), 1.99 (dt, $^3J_{4,5}$ = 7.5 Hz, $^3J_{4,3}$ = 7.4 Hz, 2 H, 4-H), 2.31 (t, $^3J_{8,9}$ = 7.5 Hz, 2 H, 8-H), 2.51 (m, 2 H, 9-H), 3.59 (t, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 2 H, 1-H), 5.15 (tq, $^3J_{5,4}$ = 7.1 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 9.75 (t, $^3J_{10,9}$ = 1.9 Hz, 1 H, 10-H).

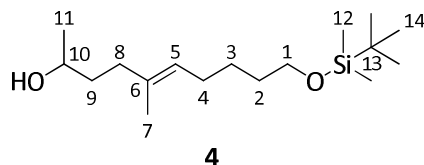
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = -5.3 (q, C-11), 16.1 (q, C-7), 18.4 (s, C-12), 25.9 (t, C-3), 26.0 (q, C-13), 27.6 (t, C-4), 31.8 (t, C-8), 32.4 (t, C-2), 42.2 (t, C-9), 63.1 (t, C-1), 125.7 (d, C-5), 133.0 (s, C-6), 202.7 (d, C-10).

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ | 285.2244 | 285.2237 |

(E)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-ol ((rac)-4)^[134]

Zu einer Lösung von 2.04 g (7.17 mmol) Aldehyd **3** in 22 ml abs. Toluol wurden bei -78°C 6.75 ml (10.8 mmol) 1.6 M Methyllithium-Lösung in Et_2O zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit ges. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 85:15, 8:2) wurden 2.05 g (6.81 mmol, 95 % d. Th.) sekundärer, racemischer Alkohol (*rac*)-**4** als farblose Flüssigkeit erhalten.

[DC: PE/EE 8:2, R_f (**4**) = 0.36]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 12-H), 0.89 (s, 9 H, 14-H), 1.19 (d, $^3J_{11,10}$ = 6.2 Hz, 3 H, 11-H), 1.36 (m, 2 H, 3-H), 1.48–1.58 (sh, 4 H, 2-H, 9-H), 1.61 (s, 3 H, 7-H), 1.99 (dt, $^3J_{4,5}$ = 7.2 Hz, $^3J_{4,3}$ = 7.1 Hz, 2 H, 4-H), 2.08 (m, 2 H, 8-H), 3.60 (t, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 2 H, 1-H), 3.78 (m, 1 H, 10-H), 5.18 (tq, $^3J_{5,4}$ = 7.2 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.2 Hz, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = -5.3$ (q, C-12), 15.9 (q, C-7), 18.4 (s, C-13), 23.4 (q, C-11), 26.0 (t, C-3, q, C-14), 27.7 (t, C-4), 32.5 (t, C-2), 36.1 (t, C-8), 37.3 (t, C-9), 63.2 (t, C-1), 68.1 (d, C-10), 125.0 (d, C-5), 135.0 (s, C-6).

Elementaranalyse:

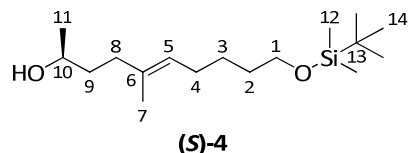
| | | | |
|-------------------------------------------------|------|---------|---------|
| $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ | Ber. | C 67.94 | H 12.07 |
| (300.55) | Gef. | C 67.73 | H 11.56 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ | 301.2557 | 301.2575 |

Enzymatische Racematspaltung von (5E)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-ol (*rac*-4)

Zu einer Lösung aus 1.00 g (3.33 mmol) Alkohol (*rac*-4) in 1.54 ml (16.7 mmol) Vinylacetat wurden 50 mg Novozym 435[®] (immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*) hinzugegeben. Der Ansatz wurde bei RT geschüttelt und der Reaktionsverlauf gaschromatographisch verfolgt. Nach 28.5 h wurde das Enzym abfiltriert, gründlich mit Et_2O gewaschen und das Lösungsmittel des vereinigten Filtrats am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2) wurden 446 mg (1.48 mmol, 44 % d. Th., > 99 % ee) Alkohol (**S**-4) und 616 mg (1.80 mmol, 54 % d. Th., 88 % ee) Acetat (**R**-5) als farblose Flüssigkeiten erhalten.

(2S,5E)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-ol ((S)-4)^[134]



Die NMR-Daten des Alkohols (**S**-4) stimmen mit denen von (*rac*-4) überein.

HPLC: *Chiracel OD-H*, Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5 auf 99:1 in 10 min, 20°C, 1 ml/min, 210 nm:

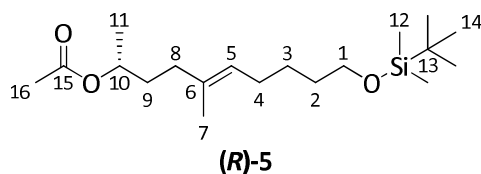
(*R*)-Alkohol **4**: $t_R = 8.96$ min

(*S*)-Alkohol **4**: $t_R = 10.55$ min

Optische Drehung: (**S**-4): $[\alpha]_D^{20} = +5.5^\circ$ ($c = 1.0$, > 99 % ee, CHCl_3)

(2R,5E)-10-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-yl-acetat ((R)-5)^[134]

[DC: PE/EE 8:2, R_f (**5**) = 0.58]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 12-H), 0.89 (s, 9 H, 14-H), 1.21 (d, ³J_{11,10} = 6.3 Hz, 3 H, 11-H), 1.36 (m, 2 H, 3-H), 1.51 (m, 2 H, 2-H), 1.56 (m, 1 H, 9-H_a), 1.59 (s, 3 H, 7-H), 1.69 (m, 1 H, 9-H_b), 1.96–2.01 (sh, 4 H, 4-H, 8-H), 2.02 (s, 3 H, 16-H), 3.60 (t, ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 2 H, 1-H), 4.85 (m, 1 H, 10-H), 5.12 (tq, ³J_{5,4} = 7.2 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.2 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = –5.3 (q, C-12), 15.9 (q, C-7), 18.4 (s, C-13), 19.9 (q, C-11), 21.4 (q, C-16), 26.0 (t, C-3, q, C-14), 27.7 (t, C-4), 32.5 (t, C-2), 34.3 (t, C-9), 35.5 (t, C-8), 63.2 (t, C-1), 70.8 (d, C-10), 125.0 (d, C-5), 134.1 (s, C-6), 170.7 (s, C-15).

GC: *Chirasil-Dex-CB*, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [3 min] = 80°C, 2°C/min bis T = 200°C [3 min], Injektor: 250°C, Detektor: 275°C

(*S*)-Acetat **5**: t_R = 53.77 min

(*R*)-Acetat **5**: t_R = 54.28 min

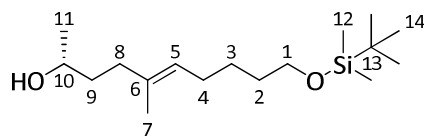
Optische Drehung: (*R*)-**5**: [α]_D²⁰ = +2.2° (c = 1.0, 88 % ee, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|---------|
| C ₁₉ H ₃₈ O ₃ Si | Ber. | C 66.61 | H 11.18 |
| (342.59) | Gef. | C 66.27 | H 11.13 |
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden | |
| C ₁₉ H ₃₉ O ₃ Si ⁺ [M+H] ⁺ | 343.2663 | 343.2672 | |

(2*R*,5*E*)-10-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-methyldec-5-en-2-ol ((*R*)-4**)**

Zu einer Lösung aus 5.27 g (15.4 mmol, 76 % ee) Acetat (*R*)-**5** in 46 ml MeOH wurden bei 0°C 2.13 g (15.4 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in EE und 1 M HCl-Lösung aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EE extrahiert und die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2). So konnten 4.49 g (14.9 mmol, 97 % d. Th., 76 % ee) Alkohol (*R*)-**4** erhalten werden. Im Anschluss wurden 4.46 g (14.8 mmol) dieses Alkohols (*R*)-**4** erneut in einer enzymatischen Racematspaltung mit 223 mg Novozym® 435 und 6.85 ml (74.0 mmol) Vinylacetat umgesetzt. Die Reaktion wurde schon nach 21 h abgebrochen um sicher zu stellen, dass nur der gewünschte Alkohol acetyliert wird. Nach Abfiltrieren des Enzyms wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5, 9:1, 8:2). So konnten 4.36 g (12.7 mmol, 86 %, 98 % ee) Acetat (*R*)-**5** erhalten werden. Zu einer Lösung aus 4.33 g (12.6 mmol, 98 % ee) Acetat (*R*)-**5** in 38 ml MeOH wurden bei 0°C nochmals 1.74 g (12.6 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Nach Rühren über Nacht und analoger Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 95:5, 9:1, 85:15). So konnten 3.07 g (10.2 mmol, 81 %, 98 % ee) Alkohol (*R*)-**4** erhalten werden.



(R)-4

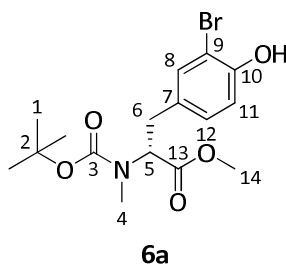
Optische Drehung: **(R)-4:** $[\alpha]_D^{20} = -3.5^\circ$ ($c = 1.0$, 98 % ee, CHCl_3)

Optische Drehung: **(R)-5:** $[\alpha]_D^{20} = +2.7^\circ$ ($c = 1.0$, 98 % ee, CHCl_3)

(R)-3-Bromo-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methyl-tyrosin-methylester (6a**)^[147]**

Zu einer Lösung von 2.23 g (7.21 mmol) (*R*)-*N*-Boc-*N*-methyl-tyrosin-methylester in 72 ml CHCl_3 wurden bei 0°C 2.31 g (7.21 mmol) Pyridiniumbromidperbromid hinzugegeben. Nach 1 h Rühren bei 0°C wurde die Reaktionsmischung nacheinander mit ges. NaHCO_3^- und ges. NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 7:3), wodurch 2.00 g (5.15 mmol, 71 % d. Th.) bromiertes Tyrosinderivat **6a** als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurde.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**6a**) = 0.19]



6a

Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.35$ (s, 9 H, 1-H), 2.74 (s, 3 H, 4-H), 2.91 (m, 1 H, 6- H_a), 3.21 (m, 1 H, 6- H_b), 3.75 (s, 3 H, 14-H), 4.51 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.62 (s, 1 H, OH), 6.92 (d, $^3J_{11,12} = 8.1$ Hz, 1 H, 11-H), 7.00 (dd, $^3J_{12,11} = 7.9$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.29 (d, $^4J_{8,12} = 1.8$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 28.2$ (q, C-1), 32.5 (q, C-4), 34.3 (t, C-6), 52.2 (q, C-14), 61.4 (d, C-5), 80.6 (s, C-2), 110.0 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 129.7 (d, C-12), 131.1 (s, C-7), 132.3 (d, C-8), 151.3, 155.8 (2 s, C-3, C-10), 171.3 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 9 H, 1-H), 2.71 (s, 3 H, 4-H), 3.73 (s, 3 H, 14-H), 4.84 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.3$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.55 (s, 1 H, OH), 6.92 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.06 (dd, $^3J_{12,11} = 7.8$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 32.0 (q, C-4), 33.8 (t, C-6), 59.5 (d, C-5), 80.3 (s, C-2), 109.9 (s, C-9), 116.0 (d, C-11), 129.6 (d, C-12), 131.0 (s, C-7), 151.1, 155.0 (2 s, C-3, C-10), 171.6 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +77.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

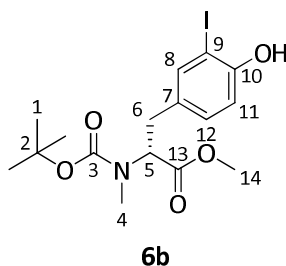
Schmelzbereich: 73–77°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₁₆ H ₂₃ BrNO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 388.0754 | 388.0740 |

(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3-iodo-N-methyl-tyrosin-methylester (6b)^[35]

Zu einer Lösung von 2.17 g (7.00 mmol) (R)-N-Boc-N-methyl-tyrosin-methylester in 35 ml abs. DMF wurde bei RT 1.39 g (8.40 mmol) Kaliumiodid sowie 2.37 g (8.40 mmol) Chloramin-T hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in EE aufgenommen und mit Wasser, 1 M HCl-, ges. Na₂S₂O₃- sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 85:15, 8:2, 7:3) wurden 2.04 g (4.69 mmol, 67 % d. Th.) iodiertes Tyrosinderivat **6b** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**6b**) = 0.19]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.35 (s, 9 H, 1-H), 2.73 (s, 3 H, 4-H), 2.91 (m, 1 H, 6-H_a), 3.18 (m, 1 H, 6-H_b), 3.75 (s, 3 H, 14-H), 4.50 (dd, ³J_{5,6a} = 10.6 Hz, ³J_{5,6b} = 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.74 (bs, 1 H, OH), 6.86 (d, ³J_{11,12} = 7.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (dd, ³J_{12,11} = 7.8 Hz, 1 H, 12-H), 7.49 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 32.0 (q, C-4), 34.1 (t, C-6), 52.3 (q, C-14), 61.5 (d, C-5), 80.7 (s, C-2), 85.3 (s, C-9), 114.9 (d, C-11), 130.8 (d, C-12), 131.4 (s, C-7), 138.5 (d, C-8), 154.0, 155.0 (2 s, C-3, C-10), 171.3 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.40 (s, 9 H, 1-H), 2.71 (s, 3 H, 4-H), 3.72 (s, 3 H, 14-H), 4.84 (dd, ³J_{5,6a} = 10.3 Hz, ³J_{5,6b} = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.57 (bs, 1 H, OH), 7.07 (d, ³J_{12,11} = 8.1 Hz, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 32.5 (q, C-4), 33.6 (t, C-6), 59.5 (d, C-5), 80.3 (s, C-2), 85.2 (s, C-9), 130.7 (d, C-12), 131.6 (s, C-7), 153.7, 155.9 (2 s, C-3, C-10), 171.6 (s, C-13).

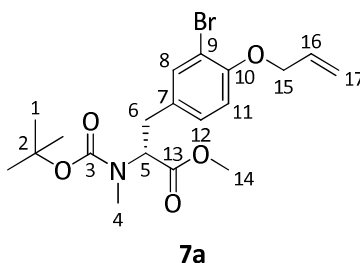
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +61.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₆ H ₂₃ INO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 436.0615 | 436.0578 |

(R)-O-Allyl-3-bromo-N-tert-butoxycarbonyl-N-methyl-tyrosin-methylester (7a)^[147]

Gemäß **AAV 2** wurden 856 mg (2.20 mmol) Tyrosinderivat **6a** in 9 ml abs. DMF gelöst und mit 608 mg (4.40 mmol) Kaliumcarbonat sowie 532 mg (4.40 mmol) Allylbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2) wurden 907 mg (2.12 mmol, 96 % d. Th.) Produkt **7a** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 8:2, R_f (**7a**) = 0.14]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.35 (s, 9 H, 1-H), 2.72 (s, 3 H, 4-H), 2.92 (m, 1 H, 6-H_a), 3.20 (m, 1 H, 6-H_b), 3.74 (s, 3 H, 14-H), 4.52 (dd, ³J_{5,6a} = 10.6 Hz, ³J_{5,6b} = 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 4.57 (d, ³J_{15,16} = 4.9 Hz, 2 H, 15-H), 5.29 (ddt, ³J_{17trans,16} = 10.6 Hz, ²J_{17trans,17cis} = ⁴J_{17trans,15} = 0.9 Hz, 1 H, 17-H_{trans}), 5.45 (ddt, ³J_{17cis,16} = 17.2 Hz, ²J_{17cis,17trans} = ⁴J_{17cis,15} = 1.5 Hz, 1 H, 17-H_{cis}), 6.04 (ddt, ³J_{16,17cis} = 17.0 Hz, ³J_{16,17trans} = 10.3 Hz, ³J_{16,15} = 5.0 Hz, 1 H, 16-H), 6.80 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.00 (dd, ³J_{12,11} = 8.1 Hz, ⁴J_{12,8} = 3.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.37 (d, ⁴J_{8,12} = 3.3 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 32.1 (q, C-4), 34.3 (t, C-6), 52.2 (q, C-14), 61.3 (d, C-5), 69.8 (t, C-15), 80.5 (s, C-2), 112.3 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.8 (t, C-17), 129.9 (d, C-12), 131.5 (s, C-7), 132.6 (d, C-8), 133.7 (d, C-16), 153.8, 154.9 (2s, C-3, C-10), 171.4 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.39 (s, 9 H, 1-H), 2.70 (s, 3 H, 4-H), 3.72 (s, 3 H, 14-H), 4.82 (dd, ³J_{5,6a} = 10.3 Hz, ³J_{5,6b} = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.09 (dd, ³J_{12,11} = 8.0 Hz, ⁴J_{12,8} = 3.2 Hz, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.3 (q, C-1), 32.4 (q, C-4), 33.8 (t, C-6), 59.5 (d, C-5), 80.2 (s, C-2), 112.0 (s, C-9), 128.8 (d, C-12), 131.3 (s, C-7), 133.8 (d, C-16), 153.7, 155.8 (2 s, C-3, C-10), 171.6 (s, C-13).

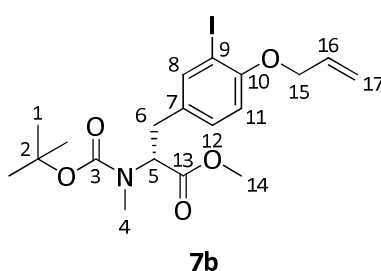
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +69.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrNO}_5^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ | 428.1067 | 428.1086 |

(R)-O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3-iodo-N-methyl-tyrosin-methylester (7b)

Gemäß **AAV 2** wurden 2.42 g (5.56 mmol) Tyrosinderivat **6b** in 28 ml abs. DMF gelöst und mit 922 mg (6.67 mmol) Kaliumcarbonat sowie 0.58 ml (6.71 mmol) Allylbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3) wurden 2.46 g (5.18 mmol, 93 % d. Th.) Produkt **7b** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**7b**) = 0.38, PE/EE 8:2, R_f (**7b**) = 0.30]



Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.35$ (s, 9 H, 1-H), 2.73 (s, 3 H, 4-H), 2.91 (m, 1 H, 6- H_a), 3.19 (m, 1 H, 6- H_b), 3.74 (s, 3 H, 14-H), 4.52 (m, 1 H, 5-H), 4.56 (d, $^3J_{15,16} = 4.8$ Hz, 2 H, 15-H), 5.29 (ddt, $^3J_{17\text{trans},16} = 10.6$ Hz, $^2J_{17\text{trans},17\text{cis}} = ^4J_{17\text{trans},15} = 1.4$ Hz, 1 H, 17- H_{trans}), 5.49 (ddt, $^3J_{17\text{cis},16} = 17.3$ Hz, $^2J_{17\text{cis},17\text{trans}} = ^4J_{17\text{cis},15} = 1.7$ Hz, 1 H, 17- H_{cis}), 6.04 (ddt, $^3J_{16,17\text{cis}} = 17.3$ Hz, $^3J_{16,17\text{trans}} = 10.5$ Hz, $^3J_{16,15} = 4.9$ Hz, 1 H, 16-H), 6.71 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (dd, $^3J_{12,11} = 8.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.62 (s, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 28.2$ (q, C-1), 32.1 (q, C-4), 34.1 (t, C-6), 52.2 (q, C-14), 61.3 (d, C-5), 69.8 (t, C-15), 80.4 (s, C-2), 86.7 (s, C-9), 112.3 (d, C-11), 117.6 (t, C-17), 130.0 (d, C-12), 132.0 (s, C-7), 132.6 (d, C-16), 139.7 (d, C-8), 154.9, 156.0 (2s, C-3, C-10), 171.3 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 9 H, 1-H), 2.70 (s, 3 H, 4-H), 3.73 (s, 3 H, 14-H), 4.82 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.2$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.13 (d, $^3J_{12,11} = 8.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.60 (s, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 28.3$ (q, C-1), 32.3 (q, C-4), 33.6 (t, C-6), 59.5 (d, C-5), 80.1 (s, C-2), 86.4 (s, C-9), 129.8 (d, C-12), 131.8 (s, C-7), 139.8 (d, C-8), 154.9, 155.7 (2 s, C-3, C-10), 171.6 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +54.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|--------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₁₉ H ₂₆ INO ₅ | Ber. | C 48.01 | H 5.51 | N 2.95 |
| (475.32) | Gef. | C 48.26 | H 5.50 | N 2.92 |

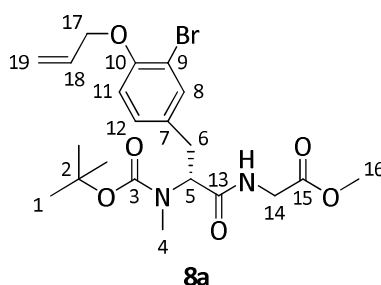
HRMS (CI):

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₁₉ H ₂₇ INO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 476.0928 | 476.0929 |

(R)-(O-Allyl-3-bromo-N-tert-butoxycarbonyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (8a)

Gemäß **AAV 3** wurden 3.40 g (7.94 mmol) Tyrosinmethylester **7a** in 64 ml THF/MeOH (3:1) gelöst und mit 200 mg (8.34 mmol) LiOH in 16 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das entsprechende Rohprodukt gemäß **AAV 5** mit 1.10 g (8.73 mmol) Glycin-methylester-Hydrochlorid, 2.86 ml (16.7 mmol) DIPEA sowie 2.80 g (8.73 mmol) TBTU in 53 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1) wurden 3.60 g (7.42 mmol, 94 % d. Th.) bromiertes Dipeptid **8a** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**8a**) = 0.25]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.41 (s, 9 H, 1-H), 2.75 (s, 3 H, 4-H), 2.88 (m, 1 H, 6-H_a), 3.30 (m, 1 H, 6-H_b), 3.75 (s, 3 H, 16-H), 3.87 (m, 1 H, 14-H_a), 4.15 (m, 1 H, 14-H_b), 4.57 (ddd, ³J_{17,18} = 5.0 Hz, ⁴J_{17,19trans} = ⁴J_{17,19cis} = 1.5 Hz, 2 H, 17-H), 4.90 (m, 1 H, 5-H), 5.29 (ddt, ³J_{19trans,18} = 10.6 Hz, ²J_{19trans,19cis} = ⁴J_{19trans,17} = 1.4 Hz, 1 H, 19-H_{trans}), 5.46 (ddt, ³J_{19cis,18} = 17.3 Hz, ²J_{19cis,19trans} = ⁴J_{19cis,17} = 1.6 Hz, 1 H, 19-H_{cis}), 6.04 (ddt, ³J_{18,19cis} = 17.2 Hz, ³J_{18,19trans} = 10.3 Hz, ³J_{18,17} = 5.0 Hz, 1 H, 18-H), 6.66 (bs, 1 H, NH), 6.80 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.11 (dd, ³J_{12,11} = 8.0 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.39 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 30.9 (q, C-4), 32.7 (t, C-6), 41.1 (t, C-14), 52.3 (q, C-16), 59.4 (d, C-5), 69.8 (t, C-17), 80.8 (s, C-2), 110.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-19), 128.9 (d, C-12), 131.4 (s, C-7), 132.7 (d, C-18), 133.8 (d, C-8), 153.6, 156.6 (2 s, C-3, C-10), 170.0, 170.8 (2s, C-13, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.33 (s, 9 H, 1-H), 2.79 (s, 3 H, 4-H), 3.76 (s, 3 H, 16-H), 4.00 (m, 1 H, 14-H_a), 4.17 (m, 1 H, 14-H_b), 4.78 (m, 1 H, 5-H), 6.38 (bs, 1 H, NH), 7.03 (dd, ³J_{12,11} = 8.0 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.1 (q, C-1), 30.5 (q, C-4), 41.2 (t, C-14), 61.3 (d, C-5), 81.0 (s, C-2), 131.2 (s, C-7), 133.6 (d, C-8), 153.7, 155.1 (2 s, C-3, C-10), 170.0, 170.5 (2s, C-13, C-15).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +57.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

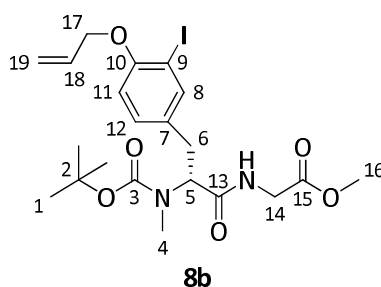
| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₁ H ₂₉ BrN ₂ O ₆ | Ber. | C 51.97 | H 6.02 | N 5.77 |
| (485.37) | Gef. | C 52.37 | H 5.86 | N 5.68 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₁ H ₃₀ BrN ₂ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 485.1282 | 485.1301 |

(R)-(O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (8b)

Gemäß **AAV 3** wurden 3.58 g (7.53 mmol) Tyrosinmethylester **7b** in 60 ml THF/MeOH (3:1) gelöst und mit 189 mg (7.91 mmol) LiOH in 15 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das entsprechende Rohprodukt gemäß **AAV 5** mit 1.04 g (8.28 mmol) Glycin-methylester-Hydrochlorid, 2.69 ml (15.8 mmol) DIPEA sowie 2.66 g (8.28 mmol) TBTU in 41 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1) wurden 3.56 g (6.69 mmol, 89 % d. Th.) iodiertes Dipeptid **8b** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**8b**) = 0.26]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.40 (s, 9 H, 1-H), 2.74 (s, 3 H, 4-H), 2.86 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.6 Hz, ³J_{6a,5} = 10.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.25 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 6.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.74 (s, 3 H, 16-H), 3.87 (dd, ²J_{14a,14b} = 18.2 Hz, ³J_{14a,NH} = 4.2 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.16 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.2 Hz, ³J_{14b,NH} = 6.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.55 (dt, ³J_{17,18} = 4.6 Hz, ⁴J_{17,19trans} = ⁴J_{17,19cis} = 1.3 Hz, 2 H, 17-H), 4.89 (dd, ³J_{5,6a} = 9.1 Hz, ³J_{5,6b} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.29 (ddt, ³J_{19trans,18} = 10.6 Hz, ²J_{19trans,19cis} = ⁴J_{19trans,17} = 1.5 Hz, 1 H, 19-H_{trans}), 5.49 (ddt, ³J_{19cis,18} = 17.3 Hz, ²J_{19cis,19trans} = ⁴J_{19cis,17} = 1.8 Hz, 1 H, 19-H_{cis}),

5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (s, 3 H, 16-H), 3.83 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.8$ Hz, $^3J_{14a,NHb} = 5.2$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.14 (dd, $^2J_{14b,14a} = 18.0$ Hz, $^3J_{14b,NHb} = 6.3$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.42 (dq, $^3J_{1,NHa} = ^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, 1 H, 1-H), 4.55 (ddd, $^3J_{17,18} = 5.0$ Hz, $^4J_{17,19trans} = ^4J_{17,19cis} = 1.5$ Hz, 2 H, 17-H), 5.21 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, $^3J_{19trans,18} = 10.7$ Hz, $^2J_{19trans,19cis} = ^4J_{19trans,17} = 1.4$ Hz, 1 H, 19-H_{trans}), 5.43 (ddt, $^3J_{19cis,18} = 17.3$ Hz, $^2J_{19cis,19trans} = ^4J_{19cis,17} = 1.6$ Hz, 1 H, 19-H_{cis}), 5.55 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, $^3J_{18,19cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{18,19trans} = 10.9$ Hz, $^3J_{18,17} = 5.0$ Hz, 1 H, 18-H), 6.78 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.95 (dd, $^3J_{NHb,14b} = 6.4$ Hz, $^3J_{NHb,14b} = 5.2$ Hz, 1 H, NH_b), 7.07 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 17.3$ (q, C-2), 28.3 (q, C-20), 30.8 (q, C-4), 32.1 (t, C-6), 41.1 (t, C-14), 46.5 (d, C-1), 52.2 (q, C-16), 56.7 (d, C-5), 69.7 (t, C-17), 80.0 (s, C-21), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-19), 128.6 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.6 (d, C-8), 133.4 (d, C-18), 153.6, 155.8 (2s, C-10, C-22), 169.9, 170.0, 174.8 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +36.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₄ H ₃₄ BrN ₃ O ₇ | Ber. | C 51.80 | H 6.16 | N 7.55 |
| (556.45) | Gef. | C 51.41 | H 6.00 | N 7.43 |

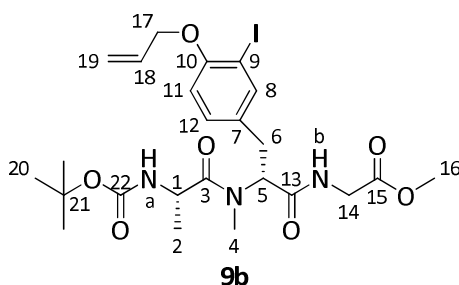
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₄ H ₃₅ BrN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 556.1653 | 556.1661 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (9b)

Gemäß **AAV 6a** wurden 3.91 g (7.34 mmol) Dipeptid **8b** mit 18.4 ml (73.4 mmol) 4 M HCl/Dioxan-Lösung versetzt. Das resultierende Hydrochlorid wurde nach **AAV 7** mit 1.53 g (8.07 mmol) Boc-(S)-Alanin, 3.90 ml (22.8 mmol) DIPEA sowie 4.20 g (8.07 mmol) PyBOP in 32 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1) wurden 3.88 g (6.43 mmol, 88 % d. Th.) Tripeptid **9b** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**9b**) = 0.14]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.98$ (d, $^3J_{2,1} = 6.9$ Hz, 3 H, 2-H), 1.40 (s, 9 H, 20-H), 2.89 (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.2$ Hz, $^3J_{6a,5} = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.33 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.2$ Hz, $^3J_{6b,5} =$

5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (s, 3 H, 16-H), 3.83 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.8$ Hz, $^3J_{14a,NHb} = 5.2$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.13 (dd, $^2J_{14b,14a} = 17.9$ Hz, $^3J_{14b,NHb} = 6.5$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.42 (dq, $^3J_{1,NHa} = ^3J_{1,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.53 (ddd, $^3J_{17,18} = 4.8$ Hz, $^4J_{17,19trans} = ^4J_{17,19cis} = 1.6$ Hz, 2 H, 17-H), 5.22 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, $^3J_{19trans,18} = 10.6$ Hz, $^2J_{19trans,19cis} = ^4J_{19trans,17} = 1.4$ Hz, 1 H, 19-H_{trans}), 5.47 (ddt, $^3J_{19cis,18} = 17.3$ Hz, $^2J_{19cis,19trans} = ^4J_{19cis,17} = 1.7$ Hz, 1 H, 19-H_{cis}), 5.54 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, $^3J_{18,19cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{18,19trans} = 10.5$ Hz, $^3J_{18,17} = 4.9$ Hz, 1 H, 18-H), 6.69 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.93 (dd, $^3J_{NHb,14b} = 6.6$ Hz, $^3J_{NHb,14a} = 5.4$ Hz, 1 H, NH_b), 7.11 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.56 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 17.5$ (q, C-2), 28.3 (q, C-20), 30.8 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 41.0 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 52.2 (q, C-16), 56.7 (d, C-5), 69.7 (t, C-17), 80.0 (s, C-21), 86.4 (s, C-9), 112.4 (d, C-11), 117.6 (t, C-19), 129.7 (d, C-12), 131.3 (s, C-7), 132.5 (d, C-8), 139.4 (d, C-18), 155.8, 155.9 (2 s, C-10, C-22), 169.9, 170.1, 174.7 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +33.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

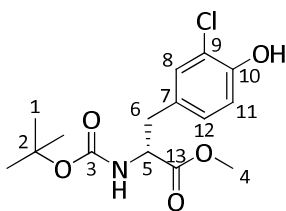
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 604.1514 | 604.1485 |

(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3-chloro-tyrosin-methylester (11b)^[150]

Eine Suspension von 5.00 g (27.6 mmol) (R)-Tyrosin **10a** in 45 ml Eisessig wurde mit 2.46 ml (30.4 mmol) Sulfurylchlorid versetzt, wodurch eine Lösung entstand. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt, und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Eisessig sowie mit 50 ml Toluol gewaschen. Der Rückstand wurde im HV getrocknet. So konnten 5.95 g (23.6 mmol, 86 % d. Th.) monochloriertes Tyrosin-Hydrochlorid **10b** als farbloser Feststoff, verunreinigt mit Spuren des Edukts, erhalten werden.

Nach **AAV 1** wurden 5.93 g (23.5 mmol) chloriertes Tyrosin-Hydrochlorid **10b** in 47 ml MeOH mit 2.05 ml (28.3 mmol) Thionylchlorid umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittel und Trocknen im HV wurden 6.14 g (23.1 mmol, 98 % d. Th.) chlorierter Tyrosin-methylester als farbloser Feststoff erhalten. 6.13 g (23.0 mmol) des resultierenden Esters wurden weiterhin nach **AAV 1** mit 6.38 ml (46.0 mmol) NEt₃ sowie 5.28 g (24.2 mmol) Boc₂O in 66 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2, 7:3) wurden 5.76 g (17.5 mmol, 76 % d. Th.) Tyrosinderivat **11b** als farbloser Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**11b**) = 0.18]


11b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.42 (s, 9 H, 1-H), 2.94 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 13.9 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 5.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.04 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (s, 3 H, 4-H), 4.52 (ddd, $^3J_{5,NH}$ = 7.8 Hz, $^3J_{5,6a}$ = $^3J_{5,6b}$ = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.02 (d, $^3J_{NH,5}$ = 7.5 Hz, 1 H, NH), 5.72 (s, 1 H, OH), 6.92 (bs, 2 H, 11-H, 12-H), 7.08 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.3 (q, C-1), 37.3 (t, C-6), 52.3 (q, C-4), 54.4 (d, C-5), 80.1 (s, C-2), 116.3 (d, C-11), 119.8 (s, C-9), 129.2, 129.2 (2 d, C-8, C-12), 129.7 (s, C-7), 150.5, 155.0 (2 s, C-3, C-10), 172.1 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -58.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 97–100°C

Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₅ | Ber. | C 54.63 | H 6.11 | N 4.25 |
| (329.78) | Gef. | C 55.08 | H 6.19 | N 4.25 |

HRMS (CI):

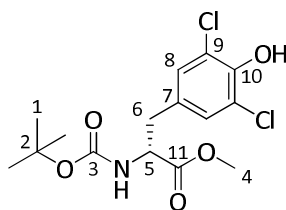
| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₅ H ₂₁ ClNO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 330.1103 | 330.1111 |

(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3,5-dichloro-tyrosin-methylester (11c)^[170]

Eine Suspension von 5.00 g (27.6 mmol) (*R*)-Tyrosin in 58 ml Eisessig wurde mit 4.91 ml (60.7 mmol) Sulfurylchlorid versetzt, wodurch eine Lösung entstand. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt, und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Eisessig sowie mit Toluol gewaschen. Der Rückstand wurde im HV getrocknet. So konnten 5.32 g (18.6 mmol, 67 % d. Th.) doppelt-chloriertes Tyrosin-Hydrochlorid **10c** als farbloser Feststoff, verunreinigt mit Spuren des monochlorierten Derivats, erhalten werden.

Nach **AAV 1** wurden 5.32 g (18.6 mmol) doppelt-chloriertes Tyrosin-Hydrochlorid **10c** in 37 ml MeOH mit 1.65 ml (22.3 mmol) Thionylchlorid umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittel und Trocknen im HV wurden 5.57 g (18.5 mmol, 99 % d. Th.) doppelt-chlorierter Tyrosin-methylester als farbloser Feststoff erhalten. Der resultierende Ester wurde weiterhin nach **AAV 1** mit 5.13 ml (37.0 mmol) NEt₃ sowie 4.23 g (19.4 mmol) Boc₂O in 53 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3) wurden 5.13 g (14.1 mmol, 76 % d. Th.) Tyrosinderivat **11c** als farbloser Feststoff erhalten. Außerdem wurden 976 mg einer Mischfraktion (2:8) aus **11c** (0.65 mmol, 4 % d. Th.) und **11b** (2.40 mmol, 13 % d. Th.) erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**11c**) = 0.28]



11c

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.42 (s, 9 H, 1-H), 2.91 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.9 Hz, ³J_{6a,5} = 5.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.04 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.9 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.73 (s, 3 H, 4-H), 4.51 (ddd, ³J_{5,NH} = 7.8 Hz, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.07 (d, ³J_{NH,5} = 7.4 Hz, 1 H, NH), 6.04 (s, 1 H, OH), 7.02 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 37.1 (t, C-6), 52.4 (q, C-4), 54.3 (d, C-5), 80.2 (s, C-2), 121.0 (s, C-9), 129.0 (d, C-8), 129.5 (s, C-7), 146.9 (s, C-10), 155.0 (s, C-3), 171.9 (s, C-11).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -59.4° (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 76–80°C

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ NO ₅ | Ber. | C 49.46 | H 5.26 | N 3.85 |
| (364.22) | Gef. | C 49.53 | H 5.26 | N 3.74 |

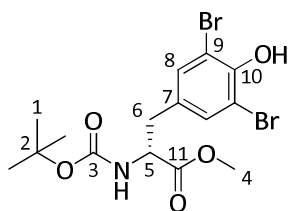
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ NO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 364.0713 | 364.0740 |

(R)-N-tert-Butoxycarbonyl-3,5-dibromo-tyrosin-methylester (11d**)**^[171]

Eine Suspension von 1.81 g (10.0 mmol) (*R*)-Tyrosin **10a** in 10 ml Eisessig wurde mit 1.13 ml (22 mmol) Brom in 1 ml Eisessig versetzt, wodurch eine Lösung entstand. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Eisessig sowie mit Toluol gewaschen. Der Rückstand wurde im HV getrocknet. So wurden 3.52 g (87 % d. Th.) einer Mischung aus **10d** (7.05 mmol, 71 % d. Th.) und monobromiertem Tyrosin-Hydrobromid (1.64 mmol, 16 % d. Th.) als leichtgelblicher Feststoff erhalten.

Nach **AAV 1** wurde 3.52 g (8.69 mmol) Produktgemisch in 17 ml MeOH mit 0.76 ml (10.5 mmol) Thionylchlorid umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittel und Trocknen im HV wurde der resultierende Ester weiterhin nach **AAV 1** mit 2.41 ml (17.4 mmol) NEt₃ sowie 2.00 g (9.15 mmol) Boc₂O in 26 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15, 8:2, 7:3) wurden 2.82 g (6.22 mmol, 71 % d. Th.) Tyrosinderivat **11d** als farbloser Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**11d**) = 0.26]


11d

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.43 (s, 9 H, 1-H), 2.91 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.9 Hz, ³J_{6a,5} = 5.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.05 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.9 Hz, ³J_{6b,5} = 5.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.73 (s, 3 H, 4-H), 4.51 (dt, ³J_{5,NH} = 7.3 Hz, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.05 (d, ³J_{NH,5} = 7.3 Hz, 1 H, NH), 5.92 (s, 1 H, OH), 7.21 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.3 (q, C-1), 36.9 (t, C-6), 52.4 (q, C-4), 54.3 (d, C-5), 80.2 (s, C-2), 109.7 (s, C-9), 130.8 (s, C-7), 132.7 (d, C-8), 148.5 (s, C-10), 154.9 (s, C-3), 171.8 (s, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -48.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 68–73°C

Elementaranalyse:

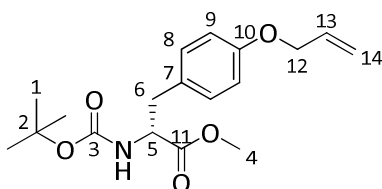
| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₁₅ H ₁₉ Br ₂ NO ₅ | Ber. | C 39.76 | H 4.23 | N 3.09 |
| (453.12) | Gef. | C 40.08 | H 4.14 | N 2.98 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₅ H ₂₀ Br ₂ NO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 451.9703 | 451.9721 |

(R)-O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-tyrosin-methylester (12a)^[172]

Gemäß **AAV 2** wurden 9.80 g (33.2 mmol) Tyrosinderivat **11a** mit 3.16 ml (36.5 mmol) Allylbromid sowie 9.18 g (66.4 mmol) Kaliumcarbonat in 66 ml abs. DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2) wurden 10.5 g (31.3 mmol, 94 % d. Th.) Tyrosinderivat **12a** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 8:2, R_f (**12a**) = 0.27]


12a

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.41 (s, 9 H, 1-H), 2.99 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.1 Hz, ³J_{6a,5} = 6.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.05 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.9 Hz, ³J_{6b,5} = 5.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.70 (s, 3 H, 4-H), 4.51 (ddd, ³J_{12,13} = 5.3 Hz, ⁴J_{12,14cis} = ⁴J_{12,14trans} = 1.5 Hz, 2 H, 12-H), 4.54 (ddd, ³J_{5,NH} = 8.0 Hz, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.96 (d, ³J_{NH,5} = 7.9 Hz, 1 H, NH), 5.28 (ddt, ³J_{14trans,13} = 10.5 Hz, ²J_{14trans,14cis} = ⁴J_{14trans,12}

= 1.3 Hz, 1 H, 14-H_{trans}), 5.40 (ddt, $^3J_{14cis,13} = 17.2$ Hz, $^2J_{14cis,14trans} = ^4J_{14cis,12} = 1.6$ Hz, 1 H, 14-H_{cis}), 6.04 (ddt, $^3J_{13,14cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{13,14trans} = 10.6$ Hz, $^3J_{13,12} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 6.84 (d, $^3J_{9,8} = 8.7$ Hz, 2 H, 9-H), 7.02 (d, $^3J_{8,9} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H).

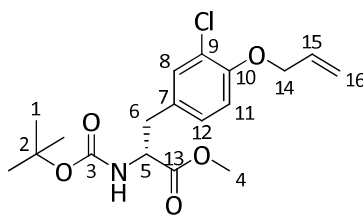
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.3 (q, C-1), 37.5 (t, C-6), 52.2 (q, C-4), 54.5 (d, C-5), 68.8 (t, C-12), 79.9 (s, C-2), 114.8 (d, C-9), 117.6 (t, C-14), 128.1 (s, C-7), 130.2 (d, C-8), 133.3 (d, C-13), 155.1, 155.7 (2 s, C-3, C-10), 172.4 (s, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -49.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

(R)-O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3-chloro-tyrosin-methylester (12b)

Gemäß **AAV 2** wurden 5.74 g (17.4 mmol) Tyrosinderivat **11b** mit 1.81 ml (20.9 mmol) Allylbromid sowie 2.89 g (20.9 mmol) Kaliumcarbonat in 35 ml abs. DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3) wurden 6.32 g (17.1 mmol, 98 % d. Th.) Tyrosinderivat **12b** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**12b**) = 0.35]



12b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.42 (s, 9 H, 1-H), 2.95 (dd, $^2J_{6a,6b} = 13.9$ Hz, $^3J_{6a,5} = 5.9$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.05 (dd, $^2J_{6b,6a} = 13.9$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (s, 3 H, 4-H), 4.53 (ddd, $^3J_{5,NH} = 7.6$ Hz, $^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b} = 5.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.58 (ddd, $^3J_{14,15} = 5.1$ Hz, $^4J_{14,16cis} = ^4J_{14,16trans} = 1.5$ Hz, 2 H, 14-H), 4.99 (d, $^3J_{NH,5} = 7.5$ Hz, 1 H, NH), 5.30 (ddt, $^3J_{16trans,15} = 10.5$ Hz, $^2J_{16trans,16cis} = ^4J_{16trans,14} = 1.4$ Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 5.45 (ddt, $^3J_{16cis,15} = 17.3$ Hz, $^2J_{16cis,16trans} = ^4J_{16cis,14} = 1.6$ Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 6.05 (ddt, $^3J_{15,16cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{15,16trans} = 10.4$ Hz, $^3J_{15,14} = 5.1$ Hz, 1 H, 15-H), 6.84 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.95 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.13 (d, $^4J_{8,12} = 1.9$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.3 (q, C-1), 37.2 (t, C-6), 52.3 (q, C-4), 54.4 (d, C-5), 69.7 (t, C-14), 80.0 (s, C-2), 113.7 (d, C-11), 117.9 (t, C-16), 122.8 (s, C-9), 128.3 (d, C-12), 129.3 (s, C-7), 131.1 (d, C-8), 132.6 (d, C-15), 153.1, 155.0 (2 s, C-3, C-10), 172.1 (s, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -55.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

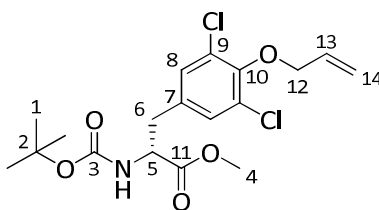
| | | | | |
|---------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₁₈ H ₂₄ ClNO ₅ | Ber. | C 58.46 | H 6.54 | N 3.79 |
| (369.84) | Gef. | C 58.48 | H 6.57 | N 4.16 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₈ H ₂₅ ClNO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 370.1416 | 370.1382 |

(R)-O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3,5-dichloro-tyrosin-methylester (12c)

Gemäß **AAV 2** wurden 5.06 g (13.9 mmol) Tyrosinderivat **11c** mit 1.44 ml (16.7 mmol) Allylbromid sowie 2.31 g (16.7 mmol) Kaliumcarbonat in 28 ml abs. DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2) wurden 5.11 g (12.6 mmol, 91 % d. Th.) Tyrosinderivat **12c** als farbloser Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE 8:2, R_f (**12c**) = 0.24]



12c

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.43 (s, 9 H, 1-H), 2.92 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.8 Hz, ³J_{6a,5} = 6.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.07 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.8 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.74 (s, 3 H, 4-H), 4.50–4.55 (sh, 3 H, 5-H, 12-H), 5.05 (d, ³J_{NH,5} = 7.4 Hz, 1 H, NH), 5.27 (ddt, ³J_{14trans,13} = 10.3 Hz, ²J_{14trans,14cis} = ⁴J_{14trans,12} = 1.4 Hz, 1 H, 14-H_{trans}), 5.41 (ddt, ³J_{14cis,13} = 17.2 Hz, ²J_{14cis,14trans} = ⁴J_{14cis,12} = 1.5 Hz, 1 H, 14-H_{cis}), 6.13 (ddt, ³J_{13,14cis} = 16.9 Hz, ³J_{13,14trans} = 10.4 Hz, ³J_{13,12} = 5.9 Hz, 1 H, 13-H), 7.06 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 37.3 (t, C-6), 52.4 (q, C-4), 54.1 (d, C-5), 74.3 (t, C-12), 80.2 (s, C-2), 118.7 (t, C-14), 129.4 (s, C-9), 129.6 (d, C-8), 133.0 (d, C-13), 133.8 (s, C-7), 150.1, 154.9 (2 s, C-3, C-10), 171.7 (s, C-11).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = –58.9° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

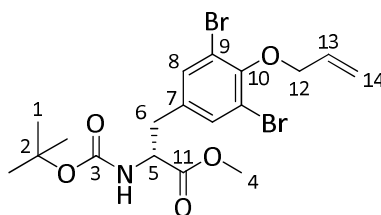
| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ NO ₅ | Ber. | C 53.48 | H 5.73 | N 3.46 |
| (404.28) | Gef. | C 53.05 | H 5.66 | N 3.41 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₈ H ₂₄ Cl ₂ NO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 404.1026 | 404.1108 |

(R)-O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3,5-dibromo-tyrosin-methylester (12d)

Gemäß **AAV 2** wurden 5.56 g (12.3 mmol) Tyrosinderivat **11d** mit 1.28 ml (14.8 mmol) Allylbromid sowie 2.05 g (14.8 mmol) Kaliumcarbonat in 62 ml abs. DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 85:15, 8:2) wurden 5.68 g (11.5 mmol, 94 % d. Th.) Tyrosinderivat **12d** als farbloser Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE 8:2, R_f (**12d**) = 0.24]


12d

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.43 (s, 9 H, 1-H), 2.92 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.8 Hz, ³J_{6a,5} = 6.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.07 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.8 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.74 (s, 3 H, 4-H), 4.49–4.55 (sh, 3 H, 5-H, 12-H), 5.05 (d, ³J_{NH,5} = 7.4 Hz, 1 H, NH), 5.29 (ddt, ³J_{14trans,13} = 10.4 Hz, ²J_{14trans,14cis} = ⁴J_{14trans,12} = 1.3 Hz, 1 H, 14-H_{trans}), 5.45 (ddt, ³J_{14cis,13} = 17.2 Hz, ²J_{14cis,14trans} = ⁴J_{14cis,12} = 1.5 Hz, 1 H, 14-H_{cis}), 6.16 (ddt, ³J_{13,14cis} = 17.2 Hz, ³J_{13,14trans} = 10.4 Hz, ³J_{13,12} = 5.8 Hz, 1 H, 13-H), 7.27 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.3 (q, C-1), 37.1 (t, C-6), 52.4 (q, C-4), 54.2 (d, C-5), 74.1 (t, C-12), 80.2 (s, C-2), 118.3 (s, C-9), 118.6 (t, C-14), 132.9 (s, C-7), 133.4 (d, C-8), 134.9 (d, C-13), 152.0, 154.9 (2 s, C-3, C-10), 171.7 (s, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -60.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 60–63°C

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₁₈ H ₂₃ Br ₂ NO ₅ | Ber. | C 43.84 | H 4.70 | N 2.84 |
| (493.19) | Gef. | C 44.25 | H 4.54 | N 2.72 |

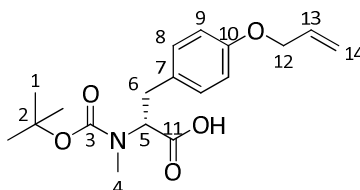
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₈ H ₂₄ Br ₂ NO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 492.0016 | 492.0018 |

(*R*)-*O*-Allyl-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methyl-tyrosin (**13a**)

Gemäß **AAV 3** wurden 9.89 g (29.5 mmol) Tyrosinderivat **12a** in 148 ml THF/MeOH (3:1) mit 743 mg (31.0 mmol) LiOH in 37 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt gemäß **AAV 4** mit 7.08 g (177 mmol) NaH (60 % in Mineralöl) und 14.8 ml (236 mmol) Methyljodid in 89 ml abs. THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3, 6:4, + 1 % AcOH) wurden 9.18 g (27.4 mmol, 93 % d. Th.) gewünschtes Tyrosinderivat **13a** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 8:2 1 % AcOH, R_f (**13a**) = 0.25]


13a

Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.40 (s, 9 H, 1-H), 2.68 (s, 3 H, 4-H), 3.06 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.23 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.3 Hz, ³J_{6b,5} = 4.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.51 (ddd, ³J_{12,13} = 5.3 Hz, ⁴J_{12,14cis} = ⁴J_{12,14trans} = 1.5 Hz, 2 H, 12-H), 4.55 (dd, ³J_{5,6a} = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 4.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.27 (ddt, ³J_{14trans,13} = 10.6 Hz, ²J_{14trans,14cis} = ⁴J_{14trans,12} = 1.4 Hz, 1 H, 14-H_{trans}), 5.40 (ddt, ³J_{14cis,13} = 17.3 Hz, ²J_{14cis,14trans} = ⁴J_{14cis,12} = 1.6 Hz, 1 H, 14-H_{cis}), 6.04 (ddt, ³J_{13,14cis} = 17.2 Hz, ³J_{13,14trans} = 10.5 Hz, ³J_{13,12} = 5.3 Hz, 1 H, 13-H), 6.85 (d, ³J_{9,8} = 8.4 Hz, 2 H, 9-H), 7.12 (d, ³J_{8,9} = 8.4 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 33.0 (q, C-4), 33.8 (t, C-6), 61.6 (d, C-5), 68.8 (t, C-12), 80.7 (s, C-2), 114.7 (d, C-9), 117.6 (t, C-14), 129.2 (s, C-7), 129.9 (d, C-8), 133.3 (d, C-13), 156.4, 157.4 (2 s, C-3, C-10), 175.9 (s, C-11).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.35 (s, 9 H, 1-H), 2.75 (s, 3 H, 4-H), 2.98 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.9 Hz, ³J_{6a,5} = 11.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.3 Hz, ³J_{6b,5} = 4.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.76 (dd, ³J_{5,6a} = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.08 (d, ³J_{8,9} = 8.6 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 32.6 (q, C-4), 34.4 (t, C-6), 60.9 (d, C-5), 114.9 (d, C-9), 129.6 (s, C-7), 155.0, 157.4 (2 s, C-3, C-10), 176.5 (s, C-11).

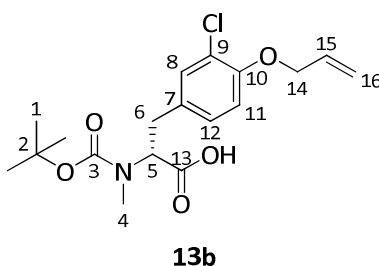
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +61.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₁₈ H ₂₆ NO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 336.1805 | 336.1793 |

(R)-O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3-chloro-N-methyl-tyrosin (13b)

Gemäß **AAV 3** wurden 370 mg (1.00 mmol) Tyrosinderivat **12b** in 8 ml THF/MeOH (3:1) mit 25.2 mg (1.05 mmol) LiOH in 2 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt gemäß **AAV 4** mit 140 mg (3.50 mmol) NaH (60 % in Mineralöl) und 0.50 ml (8.00 mmol) Methyljodid in 3 ml abs. THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, + 1 % AcOH) wurden 341 mg (0.922 mmol, 92 % d. Th.) gewünschtes Tyrosinderivat **13b** als leicht gelbliches, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3 1 % AcOH, R_f (**13b**) = 0.21]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.43 (s, 9 H, 1-H), 2.68 (s, 3 H, 4-H), 3.07 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.22 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.5 Hz, ³J_{6b,5} = 5.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.59 (ddd, ³J_{14,15} = 5.1 Hz, ⁴J_{14,16cis} = ⁴J_{14,16trans} = 1.5 Hz, 2 H, 14-H), 4.66 (dd, ³J_{5,6a} = 10.3 Hz, ³J_{5,6b} = 5.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.30 (ddt, ³J_{16trans,15} = 10.5 Hz, ²J_{16trans,16cis} = ⁴J_{16trans,14} = 1.4 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 5.45 (ddt, ³J_{16cis,15} = 17.1 Hz, ²J_{16cis,16trans} = ⁴J_{16cis,14} = 1.5 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 6.05 (ddt, ³J_{15,16cis} = 17.1 Hz, ³J_{15,16trans} = 10.4 Hz, ³J_{15,14} = 5.1 Hz, 1 H, 15-H), 6.85 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (d, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.21 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 33.1 (q, C-4), 33.5 (t, C-6), 61.1 (d, C-5), 69.8 (t, C-14), 80.9 (s, C-2), 113.8 (d, C-11), 117.8 (t, C-16), 122.8 (s, C-9), 128.0 (d, C-12), 130.5 (s, C-7), 130.7 (d, C-8), 132.6 (d, C-15), 152.8, 154.9 (2 s, C-3, C-10), 176.1 (s, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.37 (s, 9 H, 1-H), 2.76 (s, 3 H, 4-H), 2.95 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.0 Hz, ³J_{6a,5} = 11.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 6.98 (d, ³J_{12,11} = 8.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.22 (s, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 32.4 (q, C-4), 34.1 (t, C-6), 60.6 (d, C-5), 123.0 (d, C-9), 128.2 (d, C-12), 129.9 (s, C-7), 130.6 (d, C-8), 152.9, 156.3 (2 s, C-3, C-10), 175.8 (s, C-13).

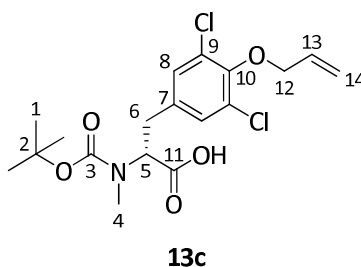
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +57.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₁₈ H ₂₄ ClNO ₅ ⁺ [M+H] ⁺ | 370.1416 | 370.1426 |

(R)-O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3,5-dichloro-N-methyl-tyrosin (13c)

Gemäß **AAV 3** wurden 4.61 g (11.4 mmol) Tyrosinderivat **12c** in 91 ml THF/MeOH (3:1) mit 287 mg (12.0 mmol) LiOH in 23 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Trocknen im HV wurden 4.29 g (11.0 mmol, 97 % d. Th.) Rohsäure erhalten. Gemäß **AAV 4** wurden danach 4.20 g (10.8 mmol) Rohprodukt mit 2.59 g (64.8 mmol) NaH (60 % in Mineralöl) und 5.40 ml (86.4 mmol) Methyljodid in 32 ml abs. THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, + 1 % AcOH) wurden 4.33 g (10.7 mmol, 99 % d. Th.) gewünschtes Tyrosinderivat **13c** als leicht gelbliches, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3 1 % AcOH, R_f (**13c**) = 0.23]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.43 (s, 9 H, 1-H), 2.71 (s, 3 H, 4-H), 3.06 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.0 Hz, ³J_{6a,5} = 11.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.23 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.6 Hz, ³J_{6b,5} = 4.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.54 (ddd, ³J_{12,13} = 6.0 Hz, ⁴J_{12,14cis} = ⁴J_{12,14trans} = 1.1 Hz, 2 H, 12-H), 4.70 (m, 1 H, 5-H), 5.28 (d, ³J_{14trans,13} = 10.4 Hz, 1 H, 14-H_{trans}), 5.41 (ddt, ³J_{14cis,13} = 17.1 Hz, 1 H, 14-H_{cis}), 6.14 (ddt, ³J_{13,14cis} = 17.2 Hz, ³J_{13,14trans} = 10.4 Hz, ³J_{13,12} = 5.0 Hz, 1 H, 13-H), 7.15 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 33.3 (q, C-4), 33.6 (t, C-6), 60.4 (d, C-5), 74.3 (t, C-12), 81.1 (s, C-2), 118.8 (t, C-14), 129.3 (d, C-8), 129.4 (s, C-9), 133.0 (d, C-13), 134.7 (s, C-7), 149.9 (s, C-10), 156.2 (s, C-3), 175.1 (s, C-11).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.38 (s, 9 H, 1-H), 2.78 (s, 3 H, 4-H), 2.93 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.0 Hz, ³J_{6a,5} = 11.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 7.13 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 32.1 (q, C-4), 34.2 (t, C-6), 129.5 (s, C-9), 134.9 (s, C-7), 150.0 (s, C-10), 154.8 (s, C-3), 175.5 (s, C-11).

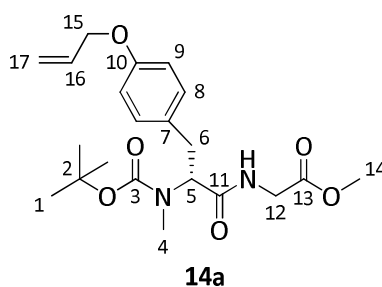
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +62.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ NO ₅ ⁺ [M] ⁺ | 403.0948 | 403.0952 |

(R)-(O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (14a)

Gemäß **AAV 5** wurden 8.81 g (26.3 mmol) *N*-methylierte Boc-Aminosäure **13a** in 158 ml abs. CH₂Cl₂ mit 3.63 g (28.9 mmol) Glycinmethylester-Hydrochlorid, 9.40 ml (55.2 mmol) DIPEA und 9.28 g (28.9 mmol) TBTU umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 6:4, 1:1) wurden 9.33 g (23.0 mmol, 88 % d. Th.) Dipeptid **14a** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**14a**) = 0.23]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.38 (s, 9 H, 1-H), 2.75 (s, 3 H, 4-H), 2.87 (m, 1 H, 6-H_a), 3.33 (m, 1 H, 6-H_b), 3.73 (s, 3 H, 14-H), 3.86 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.9 Hz, ³J_{12a,NH} = 6.8 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.16 (dd, ²J_{12b,12a} = 18.3 Hz, ³J_{12b,NH} = 6.3 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.49 (d, ³J_{15,16} = 5.3 Hz, 2 H, 15-H), 4.93 (m, 1 H, 5-H), 5.26 (d, ³J_{17trans,16} = 10.5 Hz, 1 H, 17-H_{trans}), 5.39 (d, ³J_{17cis,16} = 17.3 Hz, 1 H, 17-H_{cis}),

6.03 (ddt, $^3J_{16,17cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{16,17trans} = 10.5$ Hz, $^3J_{16,15} = 5.3$ Hz, 1 H, 16-H), 6.67 (bs, 1 H, NH), 6.82 (d, $^3J_{9,8} = 7.7$ Hz, 2 H, 9-H), 7.12 (d, $^3J_{8,9} = 7.5$ Hz, 2 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 28.2$ (q, C-1), 30.8 (q, C-4), 33.0 (t, C-6), 41.0 (t, C-12), 52.2 (q, C-14), 59.5 (d, C-5), 68.8 (t, C-15), 80.5 (s, C-2), 114.6 (d, C-9), 117.5 (t, C-17), 129.6 (s, C-7), 129.9 (d, C-8), 133.3 (d, C-16), 156.6, 157.2 (2 s, C-3, C-10), 170.0, 171.1 (2 s, C-11, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.29$ (s, 9 H, 1-H), 2.79 (s, 3 H, 4-H), 2.89 (m, 1 H, 6- H_a), 3.28 (m, 1 H, 6- H_b), 3.76 (s, 3 H, 14-H), 3.99 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.2$ Hz, $^3J_{12a,NH} = 6.0$ Hz, 1 H, 12- H_a), 4.14 (m, 1 H, 12- H_b), 4.49 (d, $^3J_{15,16} = 5.2$ Hz, 2 H, 15-H), 4.73 (m, 1 H, 5-H), 6.03 (ddt, $^3J_{16,17cis} = 17.1$ Hz, $^3J_{16,17trans} = 10.5$ Hz, $^3J_{16,15} = 5.4$ Hz, 1 H, 16-H), 6.40 (bs, 1 H, NH), 7.08 (d, $^3J_{8,9} = 8.0$ Hz, 2 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 28.1$ (q, C-1), 52.3 (q, C-14), 61.7 (d, C-5), 80.7 (s, C-2), 114.8 (d, C-9), 155.2, 157.3 (2 s, C-3, C-10), 170.0, 170.8 (2 s, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +69.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|--------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ | Ber. | C 62.05 | H 7.44 | N 6.89 |
| (406.47) | Gef. | C 62.39 | H 7.48 | N 6.98 |

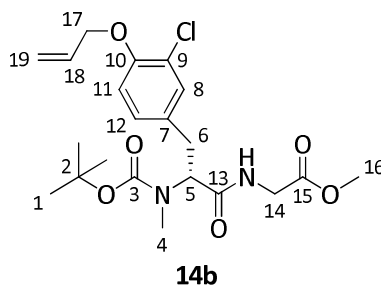
HRMS (CI):

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6^+$ [M+H] ⁺ | 407.2177 | 407.2169 |

(R)-(O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (14b)

Gemäß **AAV 5** wurden 3.81 g (10.3 mmol) *N*-methylierte Aminosäure **13b** in 103 ml abs. CH_2Cl_2 mit 1.42 g (11.3 mmol) Glycinmethylester-Hydrochlorid, 3.67 ml (21.6 mmol) DIPEA und 3.63 g (11.3 mmol) TBTU umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1) wurden 4.34 g (9.84 mmol, 96 % d. Th.) Dipeptid **14b** als gelbes Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**14b**) = 0.23]



Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 9 H, 1-H), 2.74 (s, 3 H, 4-H), 2.86 (m, 1H, 6- H_a), 3.25 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.2$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.7$ Hz, 1 H, 6- H_b), 3.73 (s, 3 H, 16-H), 3.86 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.8$ Hz,

$^3J_{14a,NH} = 4.1$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.14 (m, 1 H, 14-H_b), 4.56 (ddd, $^3J_{17,18} = 5.1$ Hz, $^4J_{17,19trans} = ^4J_{17,19cis} = 1.4$ Hz, 2 H, 17-H), 4.90 (dd, $^3J_{5,6a} = 9.1$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.28 (ddt, $^3J_{19trans,18} = 10.2$ Hz, $^2J_{19trans,19cis} = ^4J_{19trans,17} = 1.8$ Hz, 1 H, 19-H_{trans}), 5.43 (ddt, $^3J_{19cis,18} = 17.3$ Hz, $^2J_{19cis,19trans} = ^4J_{19cis,17} = 1.6$ Hz, 1 H, 19-H_{cis}), 6.03 (ddt, $^3J_{18,19cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{18,19trans} = 10.4$ Hz, $^3J_{18,17} = 5.1$ Hz, 1 H, 18-H), 6.69 (bs, 1 H, NH), 6.82 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (d, $^3J_{12,11} = 8.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.20 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 28.2$ (q, C-1), 30.9 (q, C-4), 32.7 (t, C-6), 41.0 (t, C-14), 52.3 (q, C-16), 59.4 (d, C-5), 69.7 (t, C-17), 80.7 (s, C-2), 113.8 (d, C-11), 117.8 (t, C-19), 122.7 (s, C-9), 128.1 (d, C-12), 130.7 (d, C-8), 130.9 (s, C-7), 132.7 (d, C-18), 152.7, 156.6 (2 s, C-3, C-10), 170.0, 170.8 (2s, C-13, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.32$ (s, 9 H, 1-H), 2.78 (s, 3 H, 4-H), 3.32 (m, 1 H, 6-H_b), 3.98 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.2$ Hz, $^3J_{14a,NH} = 5.7$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.77 (m, 1 H, 5-H), 6.41 (bs, 1 H, NH), 6.97 (d, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, 1 H, 12-H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 28.1$ (q, C-1), 30.5 (q, C-4), 32.8 (t, C-6), 41.1 (t, C-14), 61.2 (d, C-5), 80.9 (s, C-2), 123.0 (s, C-9), 130.5 (s, C-7), 152.7, 155.1 (2 s, C-3, C-10).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +64.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₆ | Ber. | C 57.20 | H 6.63 | N 6.35 |
| (440.92) | Gef. | C 56.83 | H 6.76 | N 6.75 |

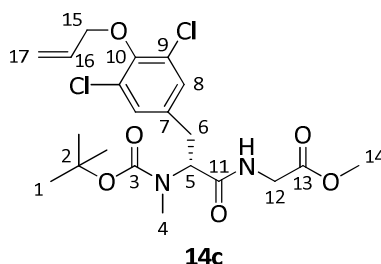
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₁ H ₃₀ ClN ₂ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 441.1787 | 411.1794 |

(R)-(O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3,5-dichloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (14c)

Gemäß **AAV 5** wurden 4.21 g (10.4 mmol) *N*-methylierte Aminosäure **13c** in 73 ml abs. CH₂Cl₂ mit 1.43 g (11.4 mmol) Glycinmethylester-Hydrochlorid, 3.71 ml (21.8 mmol) DIPEA und 3.66 g (11.4 mmol) TBTU umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1) wurden 4.62 g (9.72 mmol, 93 % d. Th.) Dipeptid **14c** als gelbes Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**14c**) = 0.28]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.43 (s, 9 H, 1-H), 2.77 (s, 3 H, 4-H), 2.89 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 10.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.28 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.77 (s, 3 H, 14-H), 3.90 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.9 Hz, ³J_{12a,NH} = 3.9 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.19 (dd, ²J_{12b,12a} = 18.6 Hz, ³J_{12b,NH} = 6.2 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.53 (ddd, ³J_{15,16} = 5.3 Hz, ⁴J_{15,17cis} = ⁴J_{15,17trans} = 1.2 Hz, 2 H, 15-H), 4.94 (dd, ³J_{5,6a} = 10.1 Hz, ³J_{5,6b} = 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.29 (ddt, ³J_{17trans,16} = 10.6 Hz, ²J_{17trans,17cis} = ⁴J_{17trans,15} = 1.4 Hz, 1 H, 17-H_{trans}), 5.43 (ddt, ³J_{17cis,16} = 17.2 Hz, ²J_{17cis,17trans} = ⁴J_{17cis,15} = 1.5 Hz, 1 H, 17-H_{cis}), 6.15 (ddt, ³J_{16,17cis} = 17.2 Hz, ³J_{16,17trans} = 10.3 Hz, ³J_{16,15} = 6.0 Hz, 1 H, 16-H), 6.69 (bs, 1 H, NH), 7.17 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 30.9 (q, C-4), 32.8 (t, C-6), 41.1 (t, C-12), 52.3 (q, C-14), 59.0 (d, C-5), 74.3 (t, C-15), 81.0 (s, C-2), 118.7 (t, C-17), 129.3 (s, C-9, d, C-8), 133.0 (d, C-16), 135.2 (s, C-7), 149.8 (s, C-10), 156.5 (s, C-3), 169.9, 170.4 (2 s, C-11, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.38 (s, 9 H, 1-H), 2.82 (s, 3 H, 4-H), 3.37 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.5 Hz, ³J_{6b,5} = 6.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.02 (dd, ²J_{12a,12b} = 18.1 Hz, ³J_{12a,NH} = 3.4 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.86 (dd, ³J_{5,6a} = 10.2 Hz, ³J_{5,6b} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.42 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 30.3 (q, C-4), 32.9 (t, C-6), 52.5 (q, C-14), 60.7 (d, C-5), 135.5 (s, C-7), 149.7 (s, C-10).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +57.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

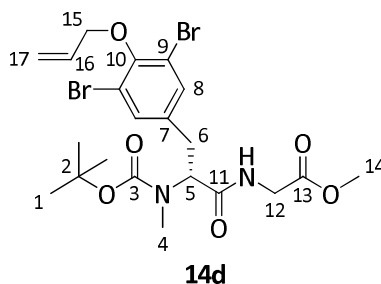
| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O ₆ | Ber. | C 53.06 | H 5.94 | N 5.89 |
| (475.36) | Gef. | C 53.13 | H 5.44 | N 5.62 |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 475.1397 | 475.1384 |

(R)-(O-Allyl-N-tert-butoxycarbonyl-3,5-dibromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (14d)

Gemäß **AAV 3** wurden 5.55 g (11.3 mmol) Tyrosinderivat **12d** in 90 ml THF/MeOH (3:1) mit 283 mg (11.8 mmol) LiOH in 23 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Trocknen im HV wurden 5.14 g (10.7 mmol, 95 % d. Th.) Rohsäure erhalten. Gemäß **AAV 4** wurden 5.14 g (10.7 mmol) Rohprodukt mit 2.57 g (64.2 mmol) NaH (60 % in Mineralöl) und 5.35 ml (85.6 mmol) Methyljodid in 32 ml abs. THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde gemäß **AAV 5** die N-methylierte Rohsäure **13d** in 54 ml abs. CH₂Cl₂ mit 1.48 g (11.8 mmol) Glycin-methylester-Hydrochlorid, 3.85 ml (22.5 mmol) DIPEA und 3.79 g (11.8 mmol) TBTU umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 6:4, 1:1) wurden 5.51 g (9.77 mmol, 91 % d. Th.) Dipeptid **14d** als leicht gelbliches Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**14d**) = 0.32]



Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.41 (s, 9 H, 1-H), 2.75 (s, 3 H, 4-H), 2.87 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.9 Hz, ³J_{6a,5} = 10.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.26 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.74 (s, 3 H, 14-H), 3.88 (dd, ²J_{12a,12b} = 18.2 Hz, ³J_{12a,NH} = 4.2 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.16 (dd, ²J_{12b,12a} = 18.2 Hz, ³J_{12b,NH} = 6.5 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.49 (ddd, ³J_{15,16} = 5.9 Hz, ⁴J_{15,17cis} = ⁴J_{15,17trans} = 1.2 Hz, 2 H, 15-H), 4.91 (dd, ³J_{5,6a} = 9.7 Hz, ³J_{5,6b} = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.28 (ddt, ³J_{17trans,16} = 10.4 Hz, ²J_{17trans,17cis} = ⁴J_{17trans,15} = 1.0 Hz, 1 H, 17-H_{trans}), 5.44 (ddt, ³J_{17cis,16} = 17.2 Hz, ²J_{17cis,17trans} = ⁴J_{17cis,19} = 1.5 Hz, 1 H, 17-H_{cis}), 6.15 (ddt, ³J_{16,17cis} = 17.2 Hz, ³J_{16,17trans} = 10.4 Hz, ³J_{16,15} = 5.9 Hz, 1 H, 16-H), 6.68 (bs, 1 H, NH), 7.35 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 30.9 (q, C-4), 32.6 (t, C-6), 41.1 (t, C-12), 52.3 (q, C-14), 59.0 (d, C-5), 74.0 (t, C-15), 81.0 (s, C-2), 118.2, 118.6 (2 s, C-9, t, C-17), 132.9, 133.1 (2 d, C-8, C-16), 136.4 (s, C-7), 151.6, 156.5 (2s, C-3, C-10), 169.9, 170.4 (2 s, C-11, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.35 (s, 9 H, 1-H), 2.79 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.7 Hz, ³J_{6b,5} = 5.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.99 (dd, ²J_{12a,12b} = 18.5 Hz, ³J_{12a,NH} = 5.4 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.83 (m, 1 H, 5-H), 6.41 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 30.3 (q, C-4), 32.7 (t, C-6), 41.2 (t, C-12), 60.7 (d, C-5), 81.3 (s, C-2), 118.4, 118.7 (s, C-9, t, C-17), 136.7 (s, C-7), 150.6, 157.6 (2 s, C-3, C-10).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +62.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₁ H ₂₈ Br ₂ N ₂ O ₆ | Ber. | C 44.70 | H 5.00 | N 4.96 |
| (564.26) | Gef. | C 44.46 | H 4.96 | N 5.27 |

HRMS (CI):

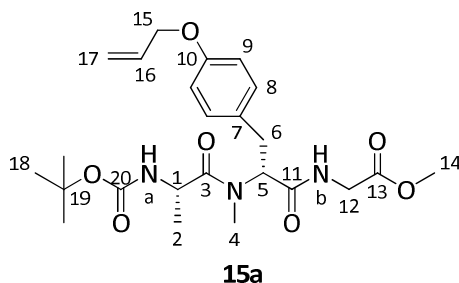
| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₁ H ₂₉ Br ₂ N ₂ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 563.0387 | 563.0349 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (15a)

Gemäß **AAV 6a** wurden 8.67 g (21.3 mmol) Dipeptid **14a** mit 53.3 ml (213 mmol) 4 M HCl/Dioxan-Lösung versetzt. Das resultierende Hydrochlorid wurde nach **AAV 7** mit 4.43 g (23.4 mmol) Boc-(S)-Alanin, 11.3 ml (66.0 mmol) DIPEA sowie 12.2 g (23.4 mmol) PyBOP in 94 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und zweimaliger säulenchromatographischer

Reinigung (Kieselgel, 1) PE/EE 6:4, 1:1; 2) CH₂Cl₂/MeOH 98:2) wurden 8.99 g (18.8 mmol, 88 % d. Th.) Tripeptid **15a** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 3:7, R_f (**15a**) = 0.36; PE/EE 1:1, R_f (**15a**) = 0.23]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.89 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.39 (s, 9 H, 18-H), 2.93 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 11.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.0 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (s, 3 H, 14-H), 3.84 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.7 Hz, ³J_{12a,NHb} = 5.1 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.13 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.8 Hz, ³J_{12b,NHb} = 6.4 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.40 (qd, ³J_{1,2} = ³J_{1,NHa} = 6.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.47 (ddd, ³J_{15,16} = 5.3 Hz, ⁴J_{15,17cis} = ⁴J_{15,17trans} = 1.4 Hz, 2 H, 15-H), 5.23–5.26 (sh, 2 H, 17-H_{trans}, NH_a), 5.36 (ddt, ³J_{17cis,16} = 17.2 Hz, ²J_{17cis,17trans} = ⁴J_{17cis,15} = 1.5 Hz, 1 H, 17-H_{cis}), 5.56 (dd, ³J_{5,6a} = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, ³J_{16,17cis} = 17.1 Hz, ³J_{16,17trans} = 10.5 Hz, ³J_{16,15} = 5.3 Hz, 1 H, 16-H), 6.79 (d, ³J_{9,8} = 8.6 Hz, 2 H, 9-H), 6.87 (dd, ³J_{NHb,12b} = 6.1 Hz, ³J_{NHb,12a} = 5.6 Hz, 1 H, NH_b), 7.08 (d, ³J_{8,9} = 8.6 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.4 (q, C-2), 28.3 (q, C-18), 30.7 (q, C-4), 32.5 (t, C-6), 41.0 (t, C-12), 46.5 (d, C-1), 52.2 (q, C-14), 56.9 (d, C-5), 68.8 (t, C-15), 79.9 (s, C-19), 114.7 (d, C-9), 117.5 (t, C-17), 128.9 (s, C-7), 129.6 (d, C-8), 133.2 (d, C-16), 155.7, 157.3 (2 s, C-10, C-20), 170.0, 170.3, 174.6 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +51.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₇ | Ber. | C 60.36 | H 7.39 | N 8.80 |
| (477.55) | Gef. | C 59.84 | H 7.21 | N 8.80 |

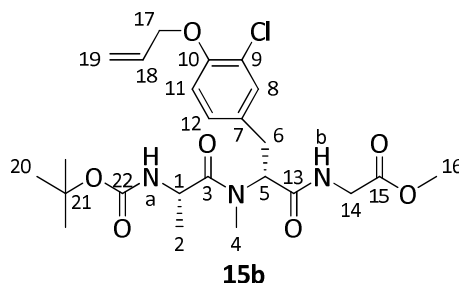
| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₄ H ₃₆ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 478.2548 | 478.2554 |

(S)-(*N*-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(*R*)-(O-allyl-3-chloro-*N*-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (15b**)**

Gemäß **AAV 6a** wurden 4.30 g (9.75 mmol) Dipeptid **14b** mit 24.4 ml (97.5 mmol) 4 M HCl/Dioxan-Lösung versetzt. Das resultierende Hydrochlorid wurde nach **AAV 7** mit 2.03 g (10.7 mmol) Boc-(*S*)-Alanin, 5.17 ml (30.2 mmol) DIPEA sowie 5.57 g (10.7 mmol) PyBOP in 43 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und zweimaliger säulenchromatographischer

Reinigung (Kieselgel, 1) PE/EE 1:1; 2) CH₂Cl₂/MeOH 98:2) wurden 4.36 g (8.52 mmol, 87 % d. Th.) Tripeptid **15b** als leicht gelblicher Schaum erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/MeOH 98:2, R_f (**15b**) = 0.32; PE/EE 1:1, R_f (**15b**) = 0.10]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.96 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.39 (s, 9 H, 20-H), 2.88 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (s, 3 H, 16-H), 3.83 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.8 Hz, ³J_{14a,NHb} = 5.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.13 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.8 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.4 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.42 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.55 (ddd, ³J_{17,18} = 5.1 Hz, ⁴J_{17,19cis} = ⁴J_{17,19trans} = 1.5 Hz, 2 H, 17-H), 5.23 (d, ³J_{NHa,1} = 6.9 Hz, 1 H, NH_a), 5.27 (ddt, ³J_{19trans,18} = 10.5 Hz, ²J_{19trans,19cis} = ⁴J_{19trans,17} = 1.4 Hz, 1 H, 19-H_{trans}), 5.41 (ddt, ³J_{19cis,18} = 17.3 Hz, ²J_{19cis,19trans} = ⁴J_{19cis,17} = 1.6 Hz, 1 H, 19-H_{cis}), 5.50 (dd, ³J_{5,6a} = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, ³J_{18,19cis} = 17.2 Hz, ³J_{18,19trans} = 10.4 Hz, ³J_{18,17} = 5.1 Hz, 1 H, 18-H), 6.80 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.96 (dd, ³J_{NHb,14a} = 6.8 Hz, ³J_{NHb,14b} = 4.9 Hz, 1 H, NH_b), 7.01 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.16 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.3 (q, C-2), 28.3 (q, C-20), 30.7 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 41.0 (t, C-14), 46.5 (d, C-1), 52.2 (q, C-16), 56.6 (d, C-5), 69.7 (t, C-17), 80.0 (s, C-21), 113.8 (d, C-11), 117.8 (t, C-19), 122.8 (s, C-9), 127.8 (d, C-12), 130.3 (s, C-7), 130.4 (d, C-8), 132.6 (d, C-18), 152.7, 155.8 (2 s, C-10, C-22), 169.9, 170.0, 174.8 (3 s, C-3, C-13, C-15).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**15c**) = 3.33 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +40.8° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₄ H ₃₄ ClN ₃ O ₇ | Ber. | C 56.30 | H 6.69 | N 8.21 |
| (512.00) | Gef. | C 56.44 | H 6.72 | N 8.18 |

HRMS (CI):

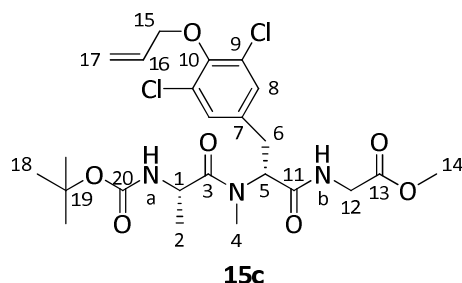
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₄ H ₃₅ ClN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 512.2158 | 512.2132 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3,5-dichloro-N-methyl-tyrosyl)-glycine methylester (15c)

Gemäß **AAV 6a** wurden 4.48 g (9.42 mmol) Dipeptid **14c** mit 23.6 ml (94.2 mmol) 4 M HCl/Dioxan-Lösung versetzt. Das resultierende Hydrochlorid wurde nach **AAV 7** mit 1.97 g (10.4 mmol) Boc-(S)-Alanin, 5.00 ml (29.2 mmol) DIPEA sowie 5.41 g (10.4 mmol) PyBOP in

42 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 6:4, 1:1) wurden 4.75 g (8.69 mmol, 92 % d. Th.) Tripeptid **15c** als leicht gelblicher Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**15c**) = 0.22]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.03 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.39 (s, 9 H, 18-H), 2.88 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.4 Hz, ³J_{6a,5} = 10.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.36 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (s, 3 H, 14-H), 3.82 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.8 Hz, ³J_{12a,NHb} = 5.2 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.14 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.8 Hz, ³J_{12b,NHb} = 6.5 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.43 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.50 (d, ³J_{15,16} = 6.0 Hz, 2 H, 15-H), 5.21 (d, ³J_{NHa,1} = 6.4 Hz, 1 H, NH_a), 5.25 (d, ³J_{17trans,16} = 10.3 Hz, 1 H, 17-H_{trans}), 5.38 (ddt, ³J_{17cis,16} = 17.1 Hz, ²J_{17cis,17trans} = ⁴J_{17cis,15} = 1.4 Hz, 1 H, 17-H_{cis}), 5.58 (dd, ³J_{5,6a} = 10.7 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.11 (ddt, ³J_{16,17cis} = 17.6 Hz, ³J_{16,17trans} = 10.4 Hz, ³J_{16,15} = 6.0 Hz, 1 H, 16-H), 7.01 (dd, ³J_{NHb,12b} = 7.0 Hz, ³J_{NHb,12a} = 5.0 Hz, 1 H, NH_b), 7.11 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.2 (q, C-2), 28.3 (q, C-18), 30.7 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 41.1 (t, C-12), 46.5 (d, C-1), 52.2 (q, C-14), 56.2 (d, C-5), 74.3 (t, C-15), 80.1 (s, C-19), 118.8 (t, C-17), 129.0 (d, C-8), 129.3 (s, C-9), 132.9 (d, C-16), 134.7 (s, C-7), 149.7 (s, C-10), 155.9 (s, C-20), 169.7, 169.9, 174.8 (3 s, C-3, C-11, C-13).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**15c**) = 5.18 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +38.4° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₄ H ₃₃ Cl ₂ N ₃ O ₇ | Ber. | C 52.75 | H 6.09 | N 7.69 |
| (545.44) | Gef. | C 52.69 | H 6.00 | N 7.65 |

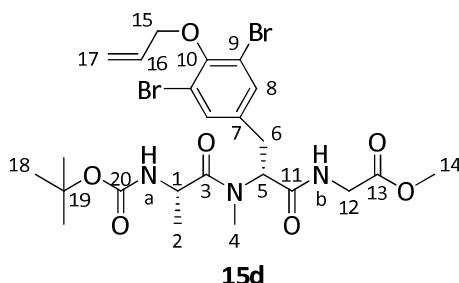
| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₄ H ₃₄ Cl ₂ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 546.1768 | 546.1740 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3,5-dibromo-N-methyl-tyrosyl)-glycine-methylester (15d)

Gemäß **AAV 6a** wurden 5.48 g (9.72 mmol) Dipeptid **14d** mit 24.3 ml (97.2 mmol) 4 M HCl/Dioxan-Lösung versetzt. Das resultierende Hydrochlorid wurde nach **AAV 7** mit 2.02 g (10.7 mmol) Boc-(S)-Alanin, 5.15 ml (30.1 mmol) DIPEA sowie 5.57 g (10.7 mmol) PyBOP in

39 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6) wurden 5.33 g (8.39 mmol, 86 % d. Th.) Tripeptid **15d** als leicht gelblicher Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 3:7, R_f (**15d**) = 0.44; PE/EE 1:1, R_f (**15d**) = 0.22]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.04 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.39 (s, 9 H, 18-H), 2.88 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 10.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.37 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.4 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.72 (s, 3 H, 14-H), 3.82 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.8 Hz, ³J_{12a,NHb} = 5.2 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.14 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.8 Hz, ³J_{12b,NHb} = 6.5 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.43 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.48 (dt, ³J_{15,16} = 6.0 Hz, ⁴J_{15,17cis} = ⁴J_{15,17trans} = 1.2 Hz, 2 H, 15-H), 5.20 (d, ³J_{NHa,1} = 6.7 Hz, 1 H, NH_a), 5.27 (ddt, ³J_{17trans,16} = 10.3 Hz, ²J_{17trans,17cis} = ⁴J_{17trans,15} = 1.4 Hz, 1 H, 17-H_{trans}), 5.42 (ddt, ³J_{17cis,16} = 17.2 Hz, ²J_{17cis,17trans} = ⁴J_{17cis,15} = 1.5 Hz, 1 H, 17-H_{cis}), 5.56 (dd, ³J_{5,6a} = 10.7 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.14 (ddt, ³J_{16,17cis} = 17.2 Hz, ³J_{16,17trans} = 10.4 Hz, ³J_{16,15} = 5.9 Hz, 1 H, 16-H), 7.02 (dd, ³J_{NHb,12b} = 6.7 Hz, ³J_{NHb,12a} = 5.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.32 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.2 (q, C-2), 28.3 (q, C-18), 30.7 (q, C-4), 32.1 (t, C-6), 41.1 (t, C-12), 46.5 (d, C-1), 52.2 (q, C-14), 56.2 (d, C-5), 74.1 (t, C-15), 80.1 (s, C-19), 118.2, 118.7 (s, C-9, t, C-17), 132.8 (d, C-8), 132.9 (d, C-16), 135.9 (d, C-7), 151.7, 155.9 (2 s, C-10, C-20), 169.7, 169.9, 174.9 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +32.7° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₄ H ₃₃ Br ₂ N ₃ O ₇ | Ber. | C 45.37 | H 5.24 | N 6.61 |
| (635.34) | Gef. | C 45.26 | H 4.92 | N 6.60 |

HRMS (CI):

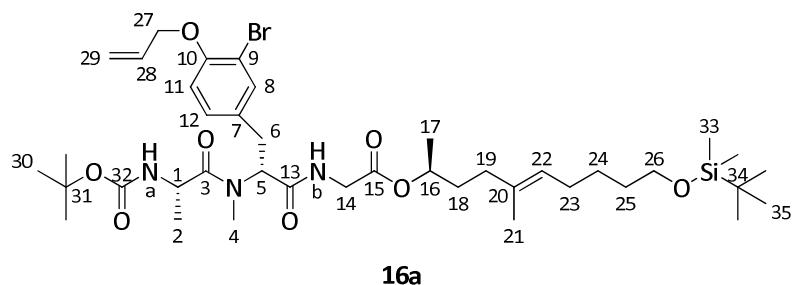
| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₄ H ₃₄ Br ₂ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 634.0758 | 634.0787 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butylidimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (16a)

Gemäß **AAV 3** wurden 528 mg (0.949 mmol) Tripeptid **9a** in 7.6 ml THF/MeOH (3:1) mit 24 mg (1.00 mmol) LiOH in 1.9 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurden 505 mg (0.931 mmol, 98 % d. Th.) Rohsäure erhalten. Nach **AAV 8** wurden 458 mg (0.844 mmol) Rohsäure in 6.7 ml abs. CH₂Cl₂ mit 304 mg (1.01 mmol) Alkohol **(S)-4**, 123 mg (1.01 mmol)

DMAP sowie 208 mg (1.01 mmol) DCC in 3 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3) wurden 558 mg (0.676 mmol, 80 % d. Th.) lineares Depsipeptid **16a** als leicht gelbliches Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**16a**) = 0.18]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 33-H), 0.89 (s, 9 H, 35-H), 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.33–1.42 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.51 (m, 2 H, 25-H), 1.55–1.61 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.70 (m, 1 H, 18-H_b), 1.92–2.01 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.90 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.60 (t, ³J_{26,25} = 6.5 Hz, 2 H, 26-H), 3.79 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.13 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.4 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (dq, ³J_{1,NH_a} = 7.2 Hz, ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (ddd, ³J_{27,28} = 5.0 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.6 Hz, 2 H, 27-H), 4.91 (m, 1 H, 16-H), 5.11 (tq, ³J_{22,23} = 7.1 Hz, ⁴J_{22,21} = 1.1 Hz, 1 H, 22-H), 5.22 (d, ³J_{NH_a,1} = 6.9 Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.44 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.2 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.55 (dd, ³J_{5,6a} = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.03 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.3 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.6 Hz, ³J_{28,27} = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.78 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.89 (dd, ³J_{NH_b,14b} = 6.3 Hz, ³J_{NH_b,14a} = 4.8 Hz, 1 H, NH_b), 7.07 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = –5.3 (q, C-33), 16.0 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 18.4 (s, C-34), 19.9 (q, C-17), 26.0, 26.0 (t, C-24, q, C-35), 27.7 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 32.5 (t, C-25), 34.2 (t, C-18), 35.4 (t, C-19), 41.4 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 63.2 (t, C-26), 69.8 (t, C-27), 72.4 (d, C-16), 80.0 (s, C-31), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 125.1 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.8 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 133.4 (d, C-8), 133.9 (s, C-20), 153.7, 155.8 (2 s, C-10, C-32), 169.1, 169.9, 174.7 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +24.6° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₄₀ H ₆₆ BrN ₃ O ₈ Si | Ber. | C 58.24 | H 8.06 | N 5.09 |
| (824.96) | Gef. | C 57.86 | H 7.87 | N 5.28 |

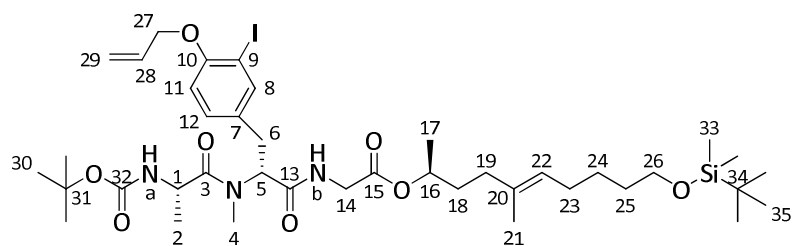
HRMS (CI):

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₄₀ H ₆₇ BrN ₃ O ₈ Si ⁺ [M+H] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 824.3875 | 824.3845 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (16b)

Gemäß **AAV 3** wurden 3.53 g (5.85 mmol) Tripeptid **9b** in 47 ml THF/MeOH (3:1) mit 147 mg (6.14 mmol) LiOH in 12 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde die Rohsäure nach **AAV 8** in 47 ml abs. CH₂Cl₂ mit 2.11 g (7.02 mmol) Alkohol (**S**)-**4**, 72 mg (0.589 mmol) DMAP sowie 1.45 g (7.02 mmol) DCC in 21 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1) wurden 3.64 g (4.17 mmol, 71 % d. Th.) lineares Depsipeptid **16b** als gelbliches Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**16b**) = 0.44, PE/EE 7:3, R_f (**16b**) = 0.23]



16b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 33-H), 0.88 (s, 9 H, 35-H), 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.32–1.42 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.50 (m, 2 H, 25-H), 1.54–1.61 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.66 (m, 1 H, 18-H_b), 1.92–2.01 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.88 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.33 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, ³J_{26,25} = 6.5 Hz, 2 H, 26-H), 3.78 (dd, ²J_{14a,14b} = 18.0 Hz, ³J_{14a,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.13 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.7 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.54 (ddd, ³J_{27,28} = 4.6 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.91 (m, 1 H, 16-H), 5.11 (t, ³J_{22,23} = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.23 (d, ³J_{NHa,1} = 7.0 Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.47 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.3 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.54 (dd, ³J_{5,6a} = 10.9 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.2 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.4 Hz, ³J_{28,27} = 4.8 Hz, 1 H, 28-H), 6.69 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.89 (dd, ³J_{NHb,14b} = 7.0 Hz, ³J_{NHb,14a} = 4.6 Hz, 1 H, NH_b), 7.11 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.56 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = –5.3 (q, C-33), 16.0 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 18.4 (s, C-34), 19.9 (q, C-17), 26.0, 26.0 (t, C-24, q, C-35), 27.6 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.0 (t, C-6), 32.5 (t, C-25), 34.2 (t, C-18), 35.3 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 63.2 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 72.3 (d, C-16), 79.9 (s, C-31), 86.4 (s, C-9), 112.3 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 125.1 (d, C-22), 129.7 (d, C-12), 131.3 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 133.9 (s, C-20), 139.4 (d, C-8), 155.7, 155.9 (2 s, C-10, C-32), 169.0, 169.9, 174.7 (3 s, C-3, C-13, C-15).

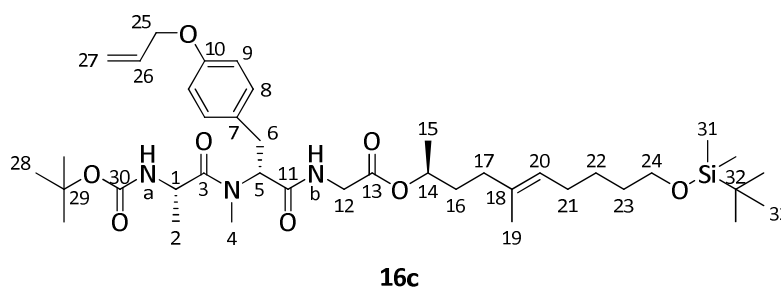
Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +18.5° (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₅ H ₅₉ IN ₃ O ₆ Si ⁺ [M–Boc+2H] ⁺ | 772.3212 | 772.3188 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (16c)

Gemäß **AAV 3** wurden 1.91 g (4.00 mmol) Tripeptid **15a** in 24 ml THF/MeOH (3:1) mit 101 mg (4.20 mmol) LiOH in 8 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurden 1.74 g (3.75 mmol, 94 % d. Th.) Rohsäure erhalten. Gemäß **AAV 8** wurden 1.74 g (3.75 mmol) der Rohsäure in 35 ml abs. CH₂Cl₂ mit 1.05 g (3.49 mmol) Alkohol (**S**)-**4**, 43 mg (0.352 mmol) DMAP sowie 865 mg (4.19 mmol) DCC in 13 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3) wurden 1.84 g (2.47 mmol, 71 % d. Th.) lineares Depsipeptid **16c** als farbloser Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**16c**) = 0.18]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 31-H), 0.89 (s, 9 H, 33-H), 0.89 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{15,14} = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.36 (m, 2 H, 22-H), 1.40 (s, 9 H, 28-H), 1.50 (m, 2 H, 23-H), 1.55–1.61 (sh, 4 H, 19-H, 16-H_a), 1.71 (m, 1 H, 16-H_b), 1.94–2.02 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.93 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.8 Hz, ³J_{6a,5} = 11.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H 6-H_b), 3.59 (t, ³J_{24,23} = 6.5 Hz, 2 H, 24-H), 3.80 (dd, ²J_{12a,12b} = 18.0 Hz, ³J_{12a,NHb} = 5.0 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.12 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.8 Hz, ³J_{12b,NHb} = 6.3 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.41 (dq ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.48 (ddd, ³J_{25,26} = 5.3 Hz, ⁴J_{25,27trans} = ⁴J_{25,27cis} = 1.5 Hz, 2 H, 25-H), 4.91 (m, 1 H, 14-H), 5.11 (tq, ³J_{20,21} = 7.1 Hz, ⁴J_{20,19} = 1.1 Hz, 1 H, 20-H), 5.23 (d, ³J_{NHa,1} = 7.0 Hz, 1 H, NH_a), 5.23 (ddt, ³J_{27trans,26} = 10.5 Hz, ²J_{27trans,27cis} = ⁴J_{27trans,25} = 1.4 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.37 (ddt, ³J_{27cis,26} = 17.3 Hz, ²J_{27cis,27trans} = ⁴J_{27cis,25} = 1.6 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.56 (dd, ³J_{5,6a} = 11.0 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, ³J_{26,27cis} = 17.2 Hz, ³J_{26,27trans} = 10.5 Hz, ³J_{26,25} = 5.3 Hz, 1 H, 26-H), 6.78–6.81 (sh, 3 H, 9-H, NH_b), 7.08 (d, ³J_{8,9} = 8.6 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = –5.3 (q, C-31), 16.0 (q, C-19), 17.5 (q, C-2), 18.4 (s, C-32), 19.9 (q, C-15), 26.0, 26.0 (t, C-22, q, C-33), 27.6 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.5, 32.6 (2t, C-6, C-23), 34.2 (t, C-16), 35.4 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.6 (d, C-1), 57.0 (d, C-5), 63.2 (t, C-24), 68.8 (t, C-25), 72.3 (d, C-14), 79.8 (s, C-29), 114.7 (d, C-9), 117.6 (t, C-27), 125.1 (d, C-20), 129.0

(s, C-7), 129.7 (d, C-8), 133.3 (d, C-26), 133.9 (s, C-18), 155.7, 157.3 (2 s, C-10, C-30), 169.1, 170.2, 174.6 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +36.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

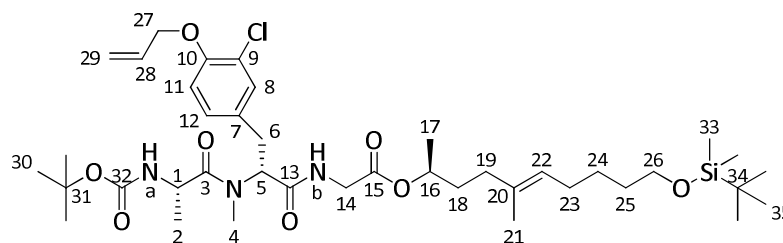
| | | | | |
|------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₄₀ H ₆₇ N ₃ O ₈ Si | Ber. | C 64.40 | H 9.05 | N 5.63 |
| (746.06) | Gef. | C 64.65 | H 9.07 | N 5.56 |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₄₀ H ₆₇ BrN ₃ O ₈ Si ⁺ [M+H] ⁺ | 745.4692 | 745.4686 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (16d)

Gemäß **AAV 3** wurden 2.07 g (4.05 mmol) Tripeptid **15b** in 32 ml THF/MeOH (3:1) mit 102 mg (4.25 mmol) LiOH in 8 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde die Rohsäure gemäß **AAV 8** in 32 ml abs. CH₂Cl₂ mit 1.46 g (4.86 mmol) Alkohol (**S**)-**4**, 77 mg (0.630 mmol) DMAP sowie 1.00 g (4.86 mmol) DCC in 15 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 6:4, 1:1) wurden 2.75 g (3.52 mmol, 87 % d. Th.) lineares Depsipeptid **16d** als gelbliches Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**16d**) = 0.29]



16d

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 33-H), 0.89 (s, 9 H, 35-H), 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.31–1.42 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.50 (m, 2 H, 25-H), 1.55–1.61 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.72 (m, 1 H, 18-H_b), 1.92–2.00 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.90 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 11.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, ³J_{26,25} = 6.5 Hz, 2 H, 26-H), 3.79 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.13 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.1 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.3 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (ddd, ³J_{27,28} = 5.1 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.91 (m, 1 H, 16-H), 5.11 (tq, ³J_{22,23} = 7.0 Hz, ⁴J_{22,21} = 1.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.22 (d, ³J_{NHa,1} = 6.9 Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.3 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.42 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.2 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.55 (dd, ³J_{5,6a} = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.03 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.2 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.4 Hz, ³J_{28,27} = 5.1 Hz, 1 H, 28-H),

6.81 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 6.85 (dd, $^3J_{\text{NHb},14\text{b}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{NHb},14\text{a}} = 4.6$ Hz, 1 H, NHb), 7.02 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.17 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = -5.3$ (q, C-33), 16.0 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 18.4 (s, C-34), 19.9 (q, C-17), 26.0, 26.0 (t, C-24, q, C-35), 27.7 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 32.5 (t, C-25), 34.2 (t, C-18), 35.4 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 63.2 (t, C-26), 69.8 (t, C-27), 72.3 (d, C-16), 79.8 (s, C-31), 113.9 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 122.8 (s, C-9), 125.1 (d, C-22), 127.9 (d, C-12), 130.4 (s, C-7), 130.4 (d, C-8), 132.6 (d, C-28), 133.9 (s, C-20), 152.8, 155.7 (2 s, C-10, C-32), 169.0, 169.9, 174.7 (3 s, C-3, C-13, C-15).

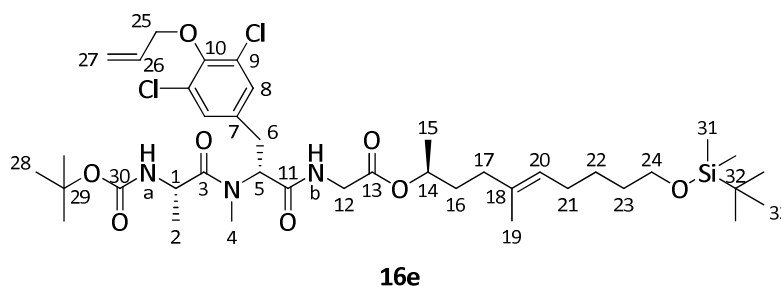
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +23.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| $\text{C}_{40}\text{H}_{67}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ | 780.4380 | 780.4376 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3,5-dichloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (16e)

Gemäß **AAV 3** wurden 2.19 g (4.00 mmol) Tripeptid **15c** in 32 ml THF/MeOH (3:1) mit 101 mg (4.20 mmol) LiOH in 8 ml dest. H_2O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde die erhaltene Rohsäure gemäß **AAV 8** in 30 ml abs. CH_2Cl_2 mit 1.39 g (4.63 mmol) Alkohol **(S)-4**, 45 mg (0.368 mmol) DMAP sowie 926 mg (4.49 mmol) DCC in 11 ml abs. CH_2Cl_2 umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2, 7:3) wurden 2.85 g (3.50 mmol, 88 % d. Th.) lineares Depsipeptid **16e** als leicht gelbliches, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**16e**) = 0.32]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.04$ (s, 6 H, 31-H), 0.88 (s, 9 H, 33-H), 1.02 (d, $^3J_{2,1} = 6.9$ Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.31–1.42 (sh, 11 H, 22-H, 28-H), 1.50 (m, 2 H, 23-H), 1.55–1.58 (sh, 4 H, 16-H_a, 19-H), 1.68 (m, 1 H, 16-H_b), 1.92–2.00 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.89 (dd, $^2J_{6\text{a},6\text{b}} = 15.4$ Hz, $^3J_{6\text{a},5} = 10.9$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.36 (dd, $^2J_{6\text{b},6\text{a}} = 15.4$ Hz, $^3J_{6\text{b},5} = 5.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, $^3J_{24,23} = 6.5$ Hz, 2 H, 24-H), 3.77 (dd, $^2J_{12\text{a},12\text{b}} = 17.9$ Hz, $^3J_{12\text{a},\text{NHb}} = 4.9$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.14 (dd, $^2J_{12\text{b},12\text{a}} = 17.9$ Hz, $^3J_{12\text{b},\text{NHb}} = 6.5$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.44 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}} = ^3J_{1,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.50 (ddd, $^3J_{25,26} = 6.0$ Hz, $^4J_{25,27\text{cis}} = ^4J_{25,27\text{trans}} = 1.2$ Hz, 2 H, 25-H), 4.91 (m, 1 H, 14-H), 5.11 (tq, $^3J_{20,21} = 7.0$ Hz, $^4J_{20,19} = 1.0$ Hz, 1 H, 20-H), 5.21 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 6.9$ Hz, 1 H,

NH_a), 5.26 (ddt, $^3J_{27trans,26} = 10.3$ Hz, $^2J_{27trans,27cis} = ^4J_{27trans,25} = 1.4$ Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.39 (ddt, $^3J_{27cis,26} = 17.2$ Hz, $^2J_{27cis,27trans} = ^4J_{27cis,25} = 1.5$ Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.57 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.7$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.11 (ddt, $^3J_{26,27cis} = 17.0$ Hz, $^3J_{26,27trans} = 10.3$ Hz, $^3J_{26,25} = 6.0$ Hz, 1 H, 26-H), 6.94 (dd, $^3J_{NHb,12b} = 6.8$ Hz, $^3J_{NHb,12a} = 4.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.11 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = -5.3 (q, C-31), 16.0 (q, C-19), 17.3 (q, C-2), 18.4 (s, C-32), 19.9 (q, C-15), 26.0, 26.0 (t, C-22, q, C-33), 27.6 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.4 (t, C-6), 32.5 (t, C-23), 34.2 (t, C-16), 35.4 (t, C-17), 41.4 (t, C-12), 46.5 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 63.2 (t, C-24), 72.4 (d, C-14), 74.3 (t, C-25), 80.1 (s, C-29), 118.8 (t, C-27), 125.1 (d, C-20), 129.0 (d, C-8), 129.3 (s, C-9), 132.9 (d, C-26), 133.9 (s, C-7), 134.7 (s, C-18), 149.7 (s, C-10), 155.9 (s, C-30), 169.0, 169.5, 174.8 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +31.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₄₀ H ₆₅ Cl ₂ N ₃ O ₈ | Ber. | C 58.95 | H 8.04 | N 5.16 |
| (814.95) | Gef. | C 58.68 | H 8.23 | N 5.22 |

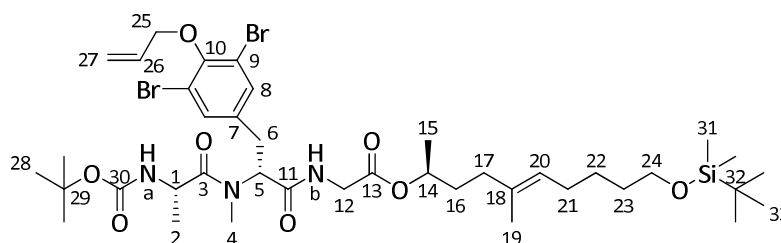
HRMS (CI):

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₅ H ₅₈ Cl ₂ N ₃ O ₆ Si ⁺ [M-Boc+2H] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 714.3466 | 714.3470 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3,5-dibromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (16f)

Gemäß **AAV 3** wurden 2.16 g (3.40 mmol) Tripeptid **15d** in 27 ml THF/MeOH (3:1) mit 93.6 mg (3.91 mmol) LiOH in 6.8 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach anschließender Aufarbeitung wurden 2.08 g (3.35 mmol, 99 % d. Th.) Rohsäure erhalten. Gemäß **AAV 8** wurden 628 mg (1.00 mmol) Rohsäure in 8 ml abs. CH₂Cl₂ mit 361 mg (1.20 mmol) Alkohol (**S**)-**4**, 12 mg (0.098 mmol) DMAP sowie 248 mg (1.20 mmol) DCC in 3 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 9:1, 8:2, 7:3) wurden 816 mg (0.903 mmol, 90 % d. Th.) lineares Depsipeptid **16f** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**16f**) = 0.30]



16f

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 31-H), 0.89 (s, 9 H, 33-H), 1.04 (d, $^3J_{2,1} = 6.9$ Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.31–1.43 (sh, 11 H, 22-H, 28-H), 1.50 (m, 2 H, 23-H), 1.55–1.63 (sh, 4 H, 16-H_a, 19-H), 1.71 (m, 1 H, 16-H_b), 1.92–2.00 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.89

(dd, $^2J_{6a,6b} = 15.4$ Hz, $^3J_{6a,5} = 10.9$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.37 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, $^3J_{24,23} = 6.5$ Hz, 2 H, 24-H), 3.77 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.8$ Hz, $^3J_{12a,NHb} = 4.9$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.14 (dd, $^2J_{12b,12a} = 17.7$ Hz, $^3J_{12b,NHb} = 6.8$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.44 (m, 1 H, 1-H), 4.49 (ddd, $^3J_{25,26} = 5.8$ Hz, $^4J_{25,27cis} = ^4J_{25,27trans} = 1.2$ Hz, 2 H, 25-H), 4.91 (m, 1 H, 14-H), 5.11 (t, $^3J_{20,21} = 6.9$ Hz, 1 H, 20-H), 5.21 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, $^3J_{27trans,26} = 10.4$ Hz, $^2J_{27trans,27cis} = ^4J_{27trans,25} = 1.4$ Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.43 (ddt, $^3J_{27cis,26} = 17.1$ Hz, $^2J_{27cis,27trans} = ^4J_{27cis,25} = 1.4$ Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.57 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.7$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.14 (ddt, $^3J_{26,27cis} = 17.1$ Hz, $^3J_{26,27trans} = 10.3$ Hz, $^3J_{26,25} = 5.9$ Hz, 1 H, 26-H), 6.93 (dd, $^3J_{NHb,12b} = 6.7$ Hz, $^3J_{NHb,12a} = 4.8$ Hz, 1 H, NH_b), 7.33 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = -5.3 (q, C-31), 16.0 (q, C-19), 17.4 (q, C-2), 18.4 (s, C-32), 19.9 (q, C-15), 26.0, 26.0 (t, C-22, q, C-33), 27.7 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.1 (t, C-6), 32.5 (t, C-23), 34.2 (t, C-16), 35.4 (t, C-17), 41.4 (t, C-12), 46.6 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 63.2 (t, C-24), 72.4 (d, C-14), 74.1 (t, C-25), 80.1 (s, C-29), 118.2, 118.7 (s, C-9, t, C-27), 125.1 (d, C-20), 132.8, 132.9 (2 d, C-8, C-26), 133.9 (s, C-7), 135.9 (s, C-18), 151.7, 155.9 (2 s, C-10, C-30), 169.0, 169.5, 174.8 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +32.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

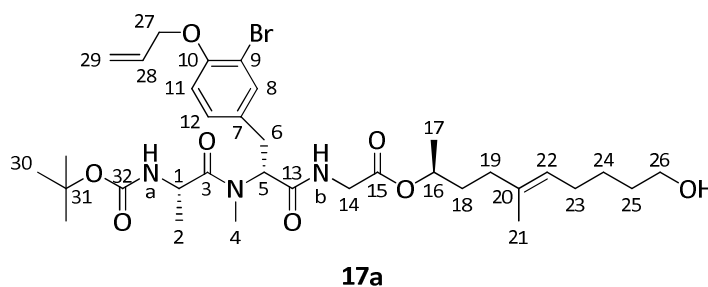
| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₄₀ H ₆₅ Br ₂ N ₃ O ₈ | Ber. | C 53.15 | H 7.25 | N 4.65 |
| (903.85) | Gef. | C 53.18 | H 7.36 | N 4.60 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₅ H ₅₈ Br ₂ N ₃ O ₆ Si ⁺ [M-Boc+2H] ⁺ | 802.2456 | 802.2425 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (17a)

Gemäß **AAV 9a** wurden 558 mg (676 μmol) geschützter Alkohol **16a** in 2 ml abs. THF mit 237 mg (751 μmol) TBAF·3H₂O in 1.5 ml abs. THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1) wurden 413 mg (581 μmol, 86 % d. Th.) Alkohol **17a** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**17a**) = 0.12]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.95 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.35–1.42 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.51–1.63 (sh, 6 H, 25-H, 21-H, 18-H_a), 1.70 (m, 1 H, 18-H_b), 1.96–2.05 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.90 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.33 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.62 (t, ³J_{26,25} = 6.5 Hz, 2 H, 26-H), 3.83 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 5.1 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.08 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.1 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (m, 1 H, 1-H), 4.55 (ddd, ³J_{27,28} = 4.8 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.4 Hz, 2 H, 27-H), 4.88 (m, 1 H, 16-H), 5.11 (t, ³J_{22,23} = 6.7 Hz, 1 H, 22-H), 5.25 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.7 Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.43 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.3 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.54 (dd, ³J_{5,6a} = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.2 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.8 Hz, ³J_{28,27} = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.78 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (dd, ³J_{NH_b,14b} = 6.1 Hz, ³J_{NH_b,14a} = 5.1 Hz, 1 H, NH_b), 7.07 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.33 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 27.5 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.2, 32.2 (2 t, C-6, C-25), 33.7 (t, C-18), 35.4 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 62.8 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 71.9 (d, C-16), 79.9 (s, C-31), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 125.3 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.8 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 133.4 (d, C-8), 133.9 (s, C-20), 153.6, 155.7 (2s, C-10, C-32), 169.1, 169.9, 174.6 (3s, C-3, C-13, C-15).

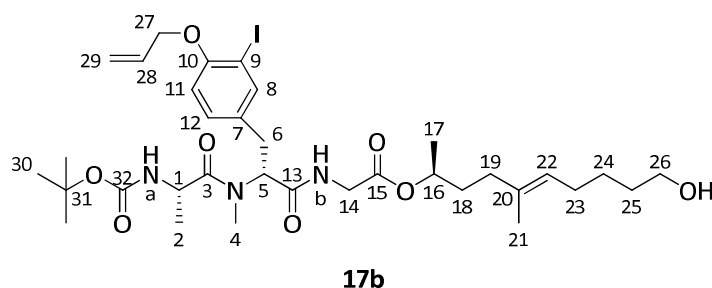
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +31.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₃ BrN ₃ O ₈ ⁺ [M+H] ⁺ | 710.3011 | 710.2999 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (17b)

Gemäß **AAV 9a** wurden 3.53 g (4.05 mmol) geschützter Alkohol **16b** in 4.9 ml abs. THF mit 4.90 ml (4.90 mmol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 7:3) wurden 2.58 g (3.41 mmol, 84 % d. Th.) Alkohol **17b** als leicht gelbliches Öl erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**17b**) = 0.16]



Experimenteller Teil

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.94 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.33–1.42 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.49–1.63 (sh, 6 H, 25-H, 21-H, 18-H_a), 1.70 (m, 1 H, 18-H_b), 1.97–2.05 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.87 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.2 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (t, $^3J_{26,25}$ = 6.6 Hz, 2 H, 26-H), 3.73 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14a,NHb}$ = 4.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.17 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14b,NHb}$ = 6.7 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (m, 1 H, 1-H), 4.54 (ddd, $^3J_{27,28}$ = 4.8 Hz, $^4J_{27,29cis}$ = $^4J_{27,29trans}$ = 1.6 Hz, 2 H, 27-H), 4.86 (m, 1 H, 16-H), 5.10 (t, $^3J_{22,23}$ = 6.6 Hz, 1 H, 22-H), 5.25–5.30 (sh, 2 H, NH_a, 29-H_{trans}), 5.47 (ddt, $^3J_{29cis,28}$ = 17.3 Hz, $^2J_{29cis,29trans}$ = $^4J_{29cis,27}$ = 1.7 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.55 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 10.9 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, $^3J_{28,29cis}$ = 17.2 Hz, $^3J_{28,29trans}$ = 10.5 Hz, $^3J_{28,27}$ = 4.8 Hz, 1 H, 28-H), 6.69 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.08–7.12 (sh, 2 H, NH_b, 12-H), 7.56 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-21), 17.6 (q, C-2), 20.1 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 27.4 (t, C-23), 28.2 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.1, 32.1 (2 t, C-6, C-25), 33.6 (t, C-18), 35.5 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 62.8 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 71.9 (d, C-16), 80.0 (s, C-31), 86.4 (s, C-9), 112.4 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 125.3 (d, C-22), 129.8 (d, C-12), 131.3 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 133.8 (s, C-20), 139.4 (d, C-8), 155.7, 155.9 (2 s, C-10, C-32), 169.2, 169.9, 174.6 (3 s, C-3, C-13, C-15).

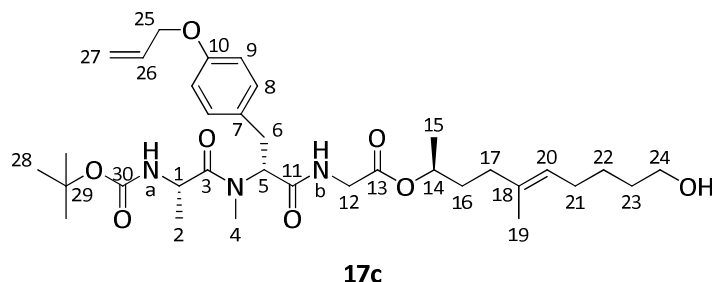
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = +23.7° (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₃ IN ₃ O ₈ ⁺ [M+H] ⁺ | 758.2872 | 758.2886 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxyl-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (17c)

Gemäß **AAV 9a** wurden 1.75 g (2.34 mmol) geschützter Alkohol **16c** in 2.8 ml abs. THF mit 2.80 ml (2.80 mmol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6) wurden 1.35 g (2.14 mmol, 92 % d. Th.) Alkohol **17c** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**17c**) = 0.16]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.85 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.36–1.41 (sh, 11 H, 22-H, 28-H), 1.53 (m, 2 H, 23-H), 1.57 (s, 3 H, 19-H), 1.61 (m, 1 H, 16-H_a), 1.70 (m, 1 H, 16-H_b), 1.97–2.03 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.89–2.95 (sh, 4 H, 6-H_a, 4-H), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.1 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (t, $^3J_{24,23}$ = 6.6 Hz, 2 H, 24-H), 3.75 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 17.9 Hz, $^3J_{12a,NHb}$ = 4.9 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.16 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 17.9 Hz, $^3J_{12b,NHb}$ = 6.6 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.42 (dq, $^3J_{1,NHa}$ = 7.0 Hz, $^3J_{1,2}$ = 6.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.48 (ddd, $^3J_{25,26}$ = 5.2 Hz, $^4J_{25,27cis}$ = $^4J_{25,27trans}$ = 1.4 Hz, 2 H, 25-H), 4.87 (m, 1 H, 14-H), 5.10 (t, $^3J_{20,21}$ = 6.6 Hz, 1 H, 20-H), 5.25 (ddt, $^3J_{27trans,26}$ = 10.5 Hz, $^2J_{27trans,27cis}$ = $^4J_{27trans,25}$ = 1.4 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.28 (bs, 1 H, NH_a), 5.37 (ddt, $^3J_{27cis,26}$ = 17.3 Hz, $^2J_{27cis,27trans}$ = $^4J_{27cis,25}$ = 1.6 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.57 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 11.0 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, $^3J_{26,27cis}$ = 17.2 Hz, $^3J_{26,27trans}$ = 10.5 Hz, $^3J_{26,25}$ = 5.3 Hz, 1 H, 26-H), 6.80 (d, $^3J_{9,8}$ = 8.6 Hz, 2 H, 9-H), 7.05 (bs, 1 H, NH_b), 7.08 (d, $^3J_{8,9}$ = 8.6 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-19), 17.5 (q, C-2), 20.1 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 27.4 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-23), 32.7 (t, C-6), 33.6 (t, C-16), 35.5 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.6 (d, C-1), 57.0 (d, C-5), 62.8 (t, C-24), 68.8 (t, C-25), 71.9 (d, C-14), 79.9 (s, C-29), 114.7 (d, C-9), 117.6 (t, C-27), 125.3 (d, C-20), 129.0 (s, C-7), 129.7 (d, C-8), 133.3 (d, C-26), 133.8 (s, C-18), 155.7, 157.3 (2 s, C-10, C-30), 169.3, 170.2, 174.6 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +43.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₄ H ₅₃ N ₃ O ₈ | Ber. | C 64.63 | H 8.46 | N 6.65 |
| (631.80) | Gef. | C 64.18 | H 8.43 | N 6.37 |

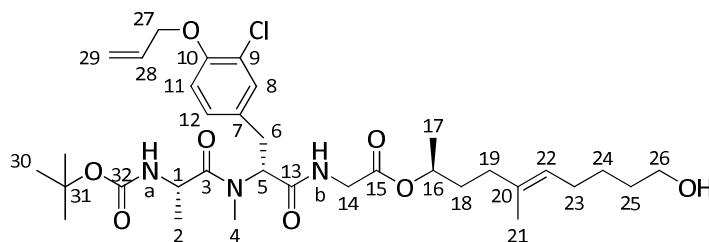
HRMS (CI):

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₄ H ₅₄ N ₃ O ₈ ⁺ [M+H] ⁺ | 632.3905 | 632.3956 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (17d)

Gemäß **AAV 9a** wurden 2.16 g (2.77 mmol) geschützter Alkohol **16d** in 3.4 ml abs. THF mit 3.30 ml (3.30 mmol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, 6:4) wurden 1.65 g (2.48 mmol, 90 % d. Th.) Alkohol **17d** als farbloses Öl erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**17d**) = 0.25]


17d

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.93 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.36–1.40 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.49–1.57 (sh, 5 H, 25-H, 21-H), 1.60 (m, 1 H, 18-H_a), 1.70 (m, 1 H, 18-H_b), 1.97–2.03 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.89 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3H, 4-H), 3.35 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (t, ³J_{26,25} = 6.6 Hz, 2 H, 26-H), 3.74 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.16 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.7 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.44 (m, 1 H, 1-H), 4.56 (ddd, ³J_{27,28} = 5.1 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.87 (m, 1 H, 16-H), 5.10 (t, ³J_{22,23} = 6.9 Hz, 1 H, 22-H), 5.25–5.29 (sh, 2 H, NH_a, 29-H_{trans}), 5.42 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.2 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.55 (dd, ³J_{5,6a} = 10.8 Hz, ³J_{5,6b} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.3 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.4 Hz, ³J_{28,27} = 5.1 Hz, 1 H, 28-H), 6.81 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.02 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.07 (bs, 1 H, NH_b), 7.17 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 20.1 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 27.4 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.2, 32.4 (2 t, C-6, C-25), 33.6 (t, C-18), 35.5 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.4 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 62.8 (t, C-26), 69.8 (t, C-27), 71.9 (d, C-16), 80.0 (s, C-31), 113.9 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 122.8 (s, C-9), 125.3 (d, C-22), 127.9 (d, C-12), 130.4 (s, C-7), 130.5 (d, C-8), 132.6 (d, C-28), 133.9 (s, C-20), 152.7, 155.7 (2 s, C-10, C-32), 169.2, 169.9, 174.7 (3 s, C-3, C-13, C-15).

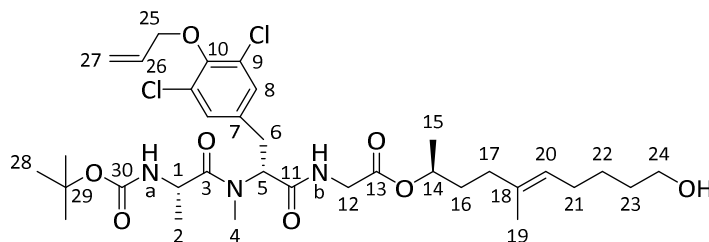
Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +37.8° (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₂ ClN ₃ O ₈ ⁺ [M+H] ⁺ | 666.3516 | 666.3510 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3,5-dichloro-N-methyl-tyrosyl)-glycine (2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (17e)

Gemäß **AAV 9a** wurden 2.76 g (3.39 mmol) geschützter Alkohol **16e** in 4.1 ml abs. THF mit 4.10 ml (4.10 mmol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 7:3) wurden 2.03 g (2.90 mmol, 86 % d. Th.) Alkohol **17e** als farbloses Öl erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**17e**) = 0.33]



17e

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.00 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{15,14} = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.35–1.42 (sh, 11 H, 22-H, 28-H), 1.53 (m, 2 H, 23-H), 1.57 (s, 3 H, 19-H), 1.60 (m, 1 H, 16-H_a), 1.70 (m, 1 H, 16-H_b), 1.97–2.03 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.88 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 10.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.36 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.60 (t, ³J_{24,23} = 6.6 Hz, 2 H, 24-H), 3.73 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.9 Hz, ³J_{12a,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.16 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.8 Hz, ³J_{12b,NHb} = 6.7 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.45 (m, 1 H, 1-H), 4.50 (ddd, ³J_{25,26} = 5.6 Hz, ⁴J_{25,27cis} = ⁴J_{25,27trans} = 1.0 Hz, 2 H, 25-H), 4.87 (m, 1 H, 14-H), 5.10 (t, ³J_{20,21} = 7.0 Hz, 1 H, 20-H), 5.24–5.27 (sh, 2 H, 27-H_{trans}, NH_a), 5.39 (ddt, ³J_{27cis,26} = 17.2 Hz, ²J_{27cis,27trans} = ⁴J_{27cis,25} = 1.4 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.56 (dd, ³J_{5,6a} = 10.6 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.11 (ddt, ³J_{26,27cis} = 17.2 Hz, ³J_{26,27trans} = 10.3 Hz, ³J_{26,25} = 6.0 Hz, 1 H, 26-H), 7.11–7.14 (sh, 3 H, 8-H, NH_b).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-19), 17.4 (q, C-2), 20.1 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 27.4 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-23), 32.5 (t, C-6), 33.6 (t, C-16), 35.5 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.6 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 62.8 (t, C-24), 71.9 (d, C-14), 74.3 (t, C-25), 80.1 (s, C-29), 118.8 (t, C-27), 125.3 (d, C-20), 129.1 (d, C-8), 129.3 (s, C-9), 132.9 (d, C-26), 133.9 (s, C-7), 134.7 (s, C-18), 149.7 (s, C-10), 155.9 (s, C-30), 169.1, 169.6, 174.8 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +10.6° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₄ H ₅₁ Cl ₂ N ₃ O ₈ | Ber. | C 58.28 | H 7.34 | N 6.00 |
| (700.69) | Gef. | C 58.11 | H 7.42 | N 5.85 |

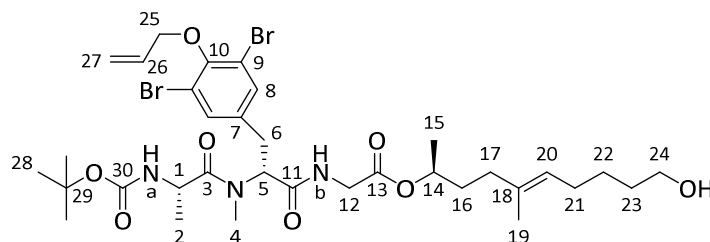
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₉ H ₄₃ Cl ₂ N ₃ O ₆ ⁺ [M–Boc+H] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 599.2532 | 599.2523 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3,5-dibromo-N-methyl-tyrosyl)-glycine (2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (17f)

Gemäß **AAV 9a** wurden 2.28 g (2.52 mmol) geschützter Alkohol **16f** in 3.0 ml abs. THF mit 3.00 ml (3.00 mmol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 8:2, 7:3) wurden 1.68 g (2.13 mmol, 85 % d. Th.) Alkohol **17f** als farbloses Öl erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**17f**) = 0.22]



17f

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.01 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{15,14} = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.35–1.42 (sh, 11 H, 22-H, 28-H), 1.52 (m, 2 H, 23-H), 1.57 (s, 3 H, 19-H), 1.61 (m, 1 H, 16-H_a), 1.70 (m, 1 H, 16-H_b), 1.97–2.03 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.88 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 10.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.37 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (t, ³J_{24,23} = 6.6 Hz, 2 H, 24-H), 3.73 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.9 Hz, ³J_{12a,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.16 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.8 Hz, ³J_{12b,NHb} = 6.8 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.45 (m, 1 H, 1-H), 4.48 (d, ³J_{25,26} = 5.9 Hz, 2 H, 25-H), 4.87 (m, 1 H, 14-H), 5.10 (t, ³J_{20,21} = 6.5 Hz, 1 H, 20-H), 5.24–5.29 (sh, 2 H, 27-H_{trans}, NH_a), 5.43 (ddt, ³J_{27cis,26} = 17.2 Hz, ²J_{27cis,27trans} = ⁴J_{27cis,25} = 1.4 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.56 (dd, ³J_{5,6a} = 10.7 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.14 (ddt, ³J_{26,27cis} = 17.2 Hz, ³J_{26,27trans} = 10.4 Hz, ³J_{26,25} = 5.9 Hz, 1 H, 26-H), 7.13 (dd, ³J_{NHb,12b} = 6.8 Hz, ³J_{NHb,12a} = 4.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.33 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-19), 17.4 (q, C-2), 20.1 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 27.4 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-23), 32.3 (t, C-6), 33.6 (t, C-16), 35.5 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.6 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 62.8 (t, C-24), 71.9 (d, C-14), 74.1 (t, C-25), 80.1 (s, C-29), 118.2, 118.7 (s, C-9, t, C-27), 125.3 (d, C-20), 132.8 (d, C-8), 132.9 (s, C-26), 133.9 (d, C-7), 135.9 (s, C-18), 151.7, 155.9 (2 s, C-10, C-30), 169.1, 169.6, 174.8 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +3.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₄ H ₅₁ Br ₂ N ₃ O ₈ | Ber. | C 51.72 | H 6.51 | N 5.32 |
| (789.59) | Gef. | C 51.27 | H 6.61 | N 5.22 |

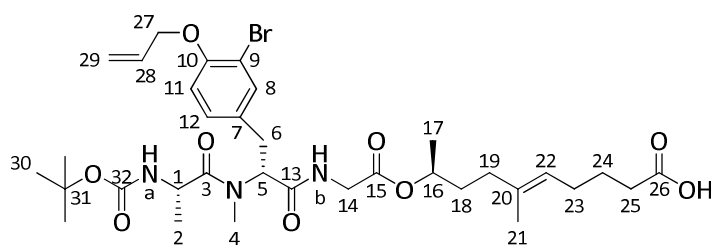
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₁ Br ₂ N ₃ O ₈ ⁺ [M] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 787.2043 | 787.2077 |

(9S,5E)-9-((S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycinyloxy)-6-methyldec-5-ensäure (18a)

Gemäß **AAV 10** wurden 589 mg (829 μmol) Alkohol **17a** in 5.8 ml Aceton mit 0.83 ml (2.49 mmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 20 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, + 1 % AcOH) wurden 454 mg (626 μmol , 76 % d. Th.) Säure **18a** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, + 1 % AcOH, R_f (**18a**) = 0.20]



18a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.89 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.20 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.36 (s, 9 H, 30-H), 1.54 (s, 3 H, 21-H), 1.57–1.72 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.92–2.02 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.25 (t, $^3J_{25,24}$ = 7.5 Hz, 2 H, 25-H), 2.85 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.0 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 11.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.1 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.70 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 17.7 Hz, $^3J_{14a,\text{NHb}}$ = 4.6 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.14 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 17.8 Hz, $^3J_{14b,\text{NHb}}$ = 6.7 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.45 (m, 1 H, 1-H), 4.51 (ddd, $^3J_{27,28}$ = 4.9 Hz, $^4J_{27,29\text{cis}}$ = $^4J_{27,29\text{trans}}$ = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.83 (m, 1 H, 16-H), 5.04 (t, $^3J_{22,23}$ = 6.8 Hz, 1 H, 22-H), 5.24 (ddt, $^3J_{29\text{trans},28}$ = 10.6 Hz, $^2J_{29\text{trans},29\text{cis}}$ = $^4J_{29\text{trans},27}$ = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.40 (ddt, $^3J_{29\text{cis},28}$ = 17.3 Hz, $^2J_{29\text{cis},29\text{trans}}$ = $^4J_{29\text{cis},27}$ = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.53 (d, $^3J_{\text{NHa},1}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH_a), 5.56 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 12.0 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.98 (ddt, $^3J_{28,29\text{cis}}$ = 17.1 Hz, $^3J_{28,29\text{trans}}$ = 10.8 Hz, $^3J_{28,27}$ = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.75 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.04 (d, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.11 (dd, $^3J_{\text{NHb},14a}$ = 6.6 Hz, $^3J_{\text{NHb},14b}$ = 4.1 Hz, 1H, NH_b), 7.30 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 15.6 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 24.7 (t, C-24), 27.0 (t, C-23), 28.2 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 33.3, 33.6 (2 t, C-18, C-25), 35.5 (t, C-19), 41.2 (t, C-14), 46.5 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 69.6 (t, C-27), 71.8 (d, C-16), 80.0 (s, C-31), 111.9 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 124.1 (d, C-22), 128.6 (d, C-12), 130.6 (s, C-7), 132.4 (d, C-28), 133.3 (d, C-8), 134.8 (s, C-20), 153.5, 155.9 (2 s, C-10, C-32), 169.1, 170.0, 174.9 (3 s, C-3, C-13, C-15), 177.7 (s, C-26).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +26.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Elementaranalyse:

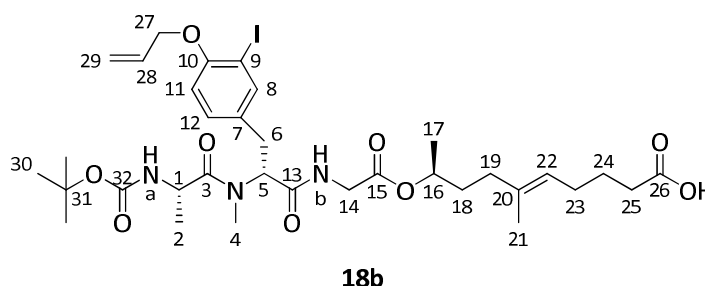
| | | | | |
|----------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{BrN}_3\text{O}_9$ | Ber. | C 56.35 | H 6.95 | N 5.80 |
| (724.68) | Gef. | C 56.77 | H 7.01 | N 5.59 |

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₁ BrN ₃ O ₉ ⁺ [M+H] ⁺ | 724.2803 | 724.2785 |

(9S,5E)-9-((S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-iodo-N-methyl-tyrosyl)-glycinyloxy)-6-methyldec-5-ensäure (18b)

Gemäß **AAV 10** wurden 2.51 g (3.31 mmol) Alkohol **17b** in 23 ml Aceton mit 3.30 ml (9.90 mmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 15 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 8:2, 7:3) wurden 1.51 g (1.96 mmol, 59 % d. Th.) Säure **18b** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**18b**) = 0.42]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.87 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.39 (s, 9 H, 30-H), 1.56 (s, 3 H, 21-H), 1.60–1.76 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.95–2.09 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.23 (t, ³J_{25,24} = 7.8 Hz, 2 H, 25-H), 2.85 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.42 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.64 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.8 Hz, ³J_{14a,NHb} = 4.5 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.27 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.8 Hz, ³J_{14b,NHb} = 7.3 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.53–4.60 (sh, 3 H, 27-H, 1-H), 4.79 (m, 1 H, 16-H), 5.04 (t, ³J_{22,23} = 6.8 Hz, 1 H, 22-H), 5.28 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.44–5.51 (sh, 2 H, 29-H_{cis}, NH_a), 5.63 (dd, ³J_{5,6a} = 11.3 Hz, ³J_{5,6b} = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.2 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.6 Hz, ³J_{28,27} = 4.8 Hz, 1 H, 28-H), 6.69 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.11 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.17 (dd, ³J_{NHb,14a} = 7.1 Hz, ³J_{NHb,14b} = 4.1 Hz, 1H, NH_b), 7.56 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.4 (q, C-21), 18.0 (q, C-2), 20.3 (q, C-17), 24.9 (t, C-24), 27.0 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 33.1 (t, C-18), 33.4 (t, C-25), 35.6 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.7 (d, C-1), 56.8 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 71.6 (d, C-16), 80.3 (s, C-31), 86.4 (s, C-9), 112.4 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 124.6 (d, C-22), 129.8 (d, C-12), 131.4 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 134.7 (s, C-20), 139.5 (d, C-8), 155.9, 156.1 (2 s, C-10, C-32), 169.4, 170.2, 174.7 (3 s, C-3, C-13, C-15), 177.0 (s, C-26).

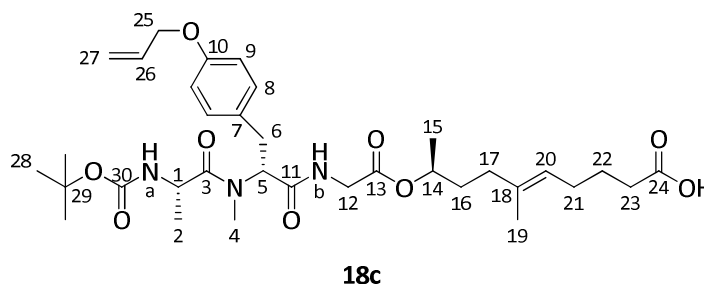
Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +24.1° (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₁ IN ₃ O ₉ ⁺ [M+H] ⁺ | 772.2664 | 772.2648 |

(9S,5E)-9-((S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycinyloxy)-6-methyldec-5-ensäure (18c)

Gemäß **AAV 10** wurden 1.23 g (1.95 mmol) Alkohol **17c** in 14 ml Aceton mit 1.95 ml (5.85 mmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 20 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1, + 1 % AcOH) wurden 810 mg (1.25 mmol, 64 % d. Th.) Säure **18c** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, + 1 % AcOH, R_f (**18c**) = 0.31]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.79 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{15,14} = 6.2 Hz, 3 H, 15-H), 1.39 (s, 9 H, 28-H), 1.57 (s, 3 H, 19-H), 1.59–1.76 (sh, 4 H, 16-H, 22-H), 1.99–2.06 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.24 (t, ³J_{23,22} = 7.7 Hz, 2 H, 23-H), 2.90 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.5 Hz, ³J_{6a,5} = 12.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.42 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.67 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.8 Hz, ³J_{12a,NHb} = 4.7 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.25 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.8 Hz, ³J_{12b,NHb} = 7.1 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.47 (ddd, ³J_{25,26} = 5.3 Hz, ⁴J_{25,27cis} = ⁴J_{25,27trans} = 1.5 Hz, 2 H, 25-H), 4.52 (m, 1 H, 1-H), 4.82 (m, 1 H, 14-H), 5.05 (t, ³J_{20,21} = 6.8 Hz, 1 H, 20-H), 5.25 (ddt, ³J_{27trans,26} = 10.5 Hz, ²J_{27trans,27cis} = ⁴J_{27trans,25} = 1.3 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.36 (ddt, ³J_{27cis,26} = 17.3 Hz, ²J_{27cis,27trans} = ⁴J_{27cis,25} = 1.6 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.49 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.9 Hz, 1 H, NH_a), 5.64 (dd, ³J_{5,6a} = 11.4 Hz, ³J_{5,6b} = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 6.00 (ddt, ³J_{26,27cis} = 17.3 Hz, ³J_{26,27trans} = 10.5 Hz, ³J_{26,25} = 5.3 Hz, 1 H, 26-H), 6.79 (d, ³J_{9,8} = 8.7 Hz, 2 H, 9-H), 7.08 (d, ³J_{8,9} = 8.6 Hz, 2 H, 8-H), 7.12 (bs, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.5 (q, C-19), 17.7 (q, C-2), 20.3 (q, C-15), 24.9 (t, C-22), 27.0 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.9 (t, C-6), 33.2, 33.4 (2t, C-16, C-23), 35.6 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.7 (d, C-1), 57.1 (d, C-5), 68.8 (t, C-25), 71.7 (d, C-14), 80.2 (s, C-29), 114.7 (d, C-9), 117.6 (t, C-27), 124.5 (d, C-20), 129.0 (s, C-7), 129.7 (d, C-8), 133.3 (d, C-26), 134.7 (s, C-18), 156.0, 157.3 (2 s, C-10, C-30), 169.4, 170.4, 174.7 (3 s, C-3, C-11, C-13), 177.3 (s, C-24).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +23.3° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₄ H ₅₁ N ₃ O ₉ | Ber. | C 63.24 | H 7.96 | N 6.51 |
| (645.78) | Gef. | C 62.98 | H 7.93 | N 6.35 |

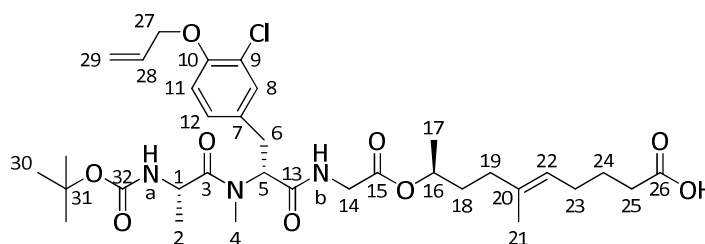
HRMS (CI):

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₂ N ₃ O ₉ ⁺ [M+H] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 646.3698 | 646.3738 |

(9S,5E)-9-((S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycinyloxy)-6-methyldec-5-ensäure (18d)

Gemäß **AAV 10** wurden 1.62 g (2.43 mmol) Alkohol **17d** in 17 ml Aceton mit 2.45 ml (7.35 mmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 20 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 8:2, 7:3, 6:4) wurden 873 mg (1.28 mmol, 53 % d. Th.) Säure **18d** als farbloses Öl erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**18d**) = 0.39]


18d

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.87 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.39 (s, 9 H, 30-H), 1.56 (s, 3 H, 21-H), 1.59–1.75 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.95–2.06 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.24 (t, ³J_{25,24} = 6.8 Hz, 2 H, 25-H), 2.87 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.41 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.67 (dd, ²J_{14a,14b} = 18.0 Hz, ³J_{14a,NHb} = 4.5 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.23 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.8 Hz, ³J_{14b,NHb} = 7.1 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.28–4.56 (sh, 3 H, 1-H, 27-H), 4.82 (m, 1 H, 16-H), 5.05 (t, ³J_{22,23} = 6.7 Hz, 1 H, 22-H), 5.27 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.5 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.41 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.3 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.50 (d, ³J_{NHa,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 5.61 (dd, ³J_{5,6a} = 11.2 Hz, ³J_{5,6b} = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.2 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.4 Hz, ³J_{28,27} = 5.1 Hz, 1 H, 28-H), 6.80 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.02 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.13–7.16 (sh, 2 H, NH_b, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.6 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 24.7 (t, C-24), 27.0 (t, C-23), 28.2 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 33.3, 33.6 (2 t, C-18, C-25), 35.5 (t, C-19), 41.2 (t, C-14), 46.5 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 69.6 (t, C-27), 71.8 (d, C-16), 80.0 (s, C-31), 111.9 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 124.1 (d, C-22), 128.6 (d, C-12), 130.6 (s, C-7), 132.4 (d, C-

28), 133.3 (d, C-8), 134.8 (s, C-20), 153.5, 155.9 (2s, C-10, C-32), 169.1, 170.0, 174.9 (3 s, C-3, C-13, C-15), 177.7 (s, C-26).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +39.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

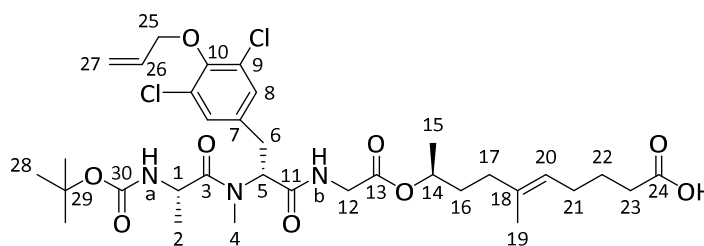
| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₄ H ₅₀ ClN ₃ O ₉ | Ber. | C 60.03 | H 7.41 | N 6.18 |
| (680.23) | Gef. | C 60.51 | H 7.33 | N 6.18 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₄ H ₅₁ ClN ₃ O ₉ ⁺ [M+H] ⁺ | 680.3308 | 680.3298 |

(9S,5E)-9-((S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3,5-dichloro-N-methyl-tyrosyl)-glycyl-oxy)-6-methyldec-5-ensäure (18e)

Gemäß **AAV 10** wurden 1.92 g (2.74 mmol) Alkohol **17e** in 19 ml Aceton mit 2.70 ml (8.10 mmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 15 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1, +1 % AcOH) wurden 979 mg (1.37 mmol, 50 % d. Th.) Säure **18e** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**18e**) = 0.21]



18e

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.93$ (d, $^3J_{2,1} = 6.9$ Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, $^3J_{15,14} = 6.2$ Hz, 3 H, 15-H), 1.40 (s, 9 H, 28-H), 1.57 (s, 3 H, 19-H), 1.60–1.77 (sh, 4 H, 16-H, 22-H), 1.98–2.10 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.23 (t, $^3J_{23,22} = 7.8$ Hz, 2 H, 23-H), 2.86 (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.4$ Hz, $^3J_{6a,5} = 11.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.45 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.4$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.63 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.8$ Hz, $^3J_{12a,NHb} = 4.3$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.28 (dd, $^2J_{12b,12a} = 17.8$ Hz, $^3J_{12b,NHb} = 7.2$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.50 (d, $^3J_{25,26} = 6.0$ Hz, 2 H, 25-H), 4.60 (m, 1 H, 1-H), 4.80 (m, 1 H, 14-H), 5.04 (t, $^3J_{20,21} = 6.8$ Hz, 1 H, 20-H), 5.26 (ddt, $^3J_{27trans,26} = 10.3$ Hz, $^2J_{27trans,27cis} = ^4J_{27trans,25} = 1.3$ Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.39 (ddt, $^3J_{27cis,26} = 17.2$ Hz, $^2J_{27cis,27trans} = ^4J_{27cis,25} = 1.4$ Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.51 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_a), 5.65 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H), 6.11 (ddt, $^3J_{26,27cis} = 17.5$ Hz, $^3J_{26,27trans} = 10.3$ Hz, $^3J_{26,25} = 6.0$ Hz, 1 H, 26-H), 7.11 (s, 2 H, 8-H), 7.21 (bs, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 15.4$ (q, C-19), 17.9 (q, C-2), 20.4 (q, C-15), 25.0 (t, C-22), 27.0 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.8 (t, C-6), 33.0 (t, C-16), 33.4 (t, C-23), 35.6 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.7 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 71.6 (d, C-14), 74.3 (t, C-25), 80.5 (s, C-29), 118.8 (t,

C-27), 124.6 (d, C-20), 129.1 (d, C-8), 129.3 (d, C-9), 132.9 (d, C-26), 134.7, 134.7 (2 s, C-7, C-18), 149.8, 156.2 (2 s, C-10, C-30), 169.3, 169.8, 174.8 (3 s, C-3, C-11, C-13), 177.0 (s, C-24).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +10.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

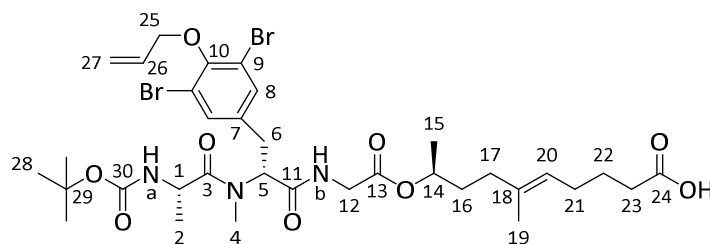
| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₄ H ₄₉ Cl ₂ N ₃ O ₉ | Ber. | C 57.14 | H 6.91 | N 5.88 |
| (714.67) | Gef. | C 56.85 | H 6.73 | N 5.62 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₄ H ₄₉ Cl ₂ N ₃ O ₉ ⁺ [M] ⁺ | 713.2840 | 713.2881 |

(9S,5E)-9-((S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3,5-dichloro-N-methyl-tyrosyl)-glycinyloxy)-6-methyldec-5-ensäure (18e)

Gemäß **AAV 10** wurden 1.61 g (2.04 mmol) Alkohol **17f** in 14 ml Aceton mit 2.00 ml (6.00 mmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 15 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1, +1 % AcOH) wurden 750 mg (0.933 mmol, 46 % d. Th.) Säure **18f** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**18f**) = 0.21]



18f

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.95 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, ³J_{15,14} = 6.2 Hz, 3 H, 15-H), 1.40 (s, 9 H, 28-H), 1.57 (s, 3 H, 19-H), 1.61–1.75 (sh, 4 H, 16-H, 22-H), 1.98–2.10 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.23 (t, ³J_{23,22} = 7.8 Hz, 2 H, 23-H), 2.86 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.4 Hz, ³J_{6a,5} = 11.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.45 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.4 Hz, ³J_{6b,5} = 5.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.64 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.8 Hz, ³J_{12a,NHb} = 4.6 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.27 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.8 Hz, ³J_{12b,NHb} = 7.3 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.48 (d, ³J_{25,26} = 5.9 Hz, 2 H, 25-H), 4.60 (m, 1 H, 1-H), 4.80 (m, 1 H, 14-H), 5.04 (t, ³J_{20,21} = 6.9 Hz, 1 H, 20-H), 5.28 (ddt, ³J_{27trans,26} = 10.4 Hz, ²J_{27trans,27cis} = ⁴J_{27trans,25} = 1.3 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.43 (ddt, ³J_{27cis,26} = 17.2 Hz, ²J_{27cis,27trans} = ⁴J_{27cis,25} = 1.4 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.51 (d, ³J_{NHa,1} = 7.8 Hz, 1 H, NH_a), 5.64 (dd, ³J_{5,6a} = 11.1 Hz, ³J_{5,6b} = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.14 (ddt, ³J_{26,27cis} = 17.5 Hz, ³J_{26,27trans} = 10.4 Hz, ³J_{26,25} = 5.9 Hz, 1 H, 26-H), 7.21 (bs, 1 H, NH_b), 7.33 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.4 (q, C-19), 18.0 (q, C-2), 20.4 (q, C-15), 25.0 (t, C-22), 27.0 (t, C-21), 28.3 (q, C-28), 30.8 (q, C-4), 32.5 (t, C-6), 33.0, 33.4 (2 t, C-16, C-23), 35.6 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 46.7 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 71.6 (d, C-14), 74.1 (t, C-25), 80.5 (s, C-29), 118.2,

118.8 (d, C-9, t, C-27), 124.6 (d, C-20), 132.8, 132.9 (2 d, C-8, C-26), 134.7, 136.0 (2 s, C-7, C-18), 151.2, 156.2 (2 s, C-10, C-30), 169.3, 169.8, 174.8 (3 s, C-3, C-11, C-13), 177.0 (s, C-24).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +9.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

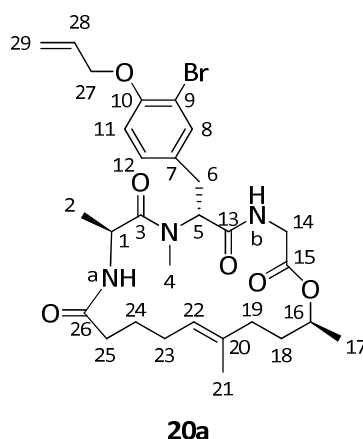
| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₄ H ₄₉ Br ₂ N ₃ O ₉ | Ber. | C 50.82 | H 6.15 | N 5.23 |
| (803.58) | Gef. | C 51.01 | H 5.92 | N 5.14 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₄ H ₅₀ Br ₂ N ₃ O ₉ ⁺ [M] ⁺ | 802.1908 | 802.1934 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-allyloxy-3-bromobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclono-nadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (20a)

Gemäß **AAV 11** wurden 423 mg (584 μmol) Cyclisierungsvorstufe **18a** und 118 mg (641 μmol) PFP in 5.8 ml abs. CH₂Cl₂ mit 123 mg (642 μmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der resultierende Aktivester mit 5.8 ml CH₂Cl₂/TFA (4:1) versetzt. Nach beendeter Boc-Entschützung (DC-Kontrolle, 1 h 30 min) wurde die Reaktionsmischung mit 5.8 ml CH₂Cl₂ verdünnt und über 1 h 15 min zu 232 ml eines Zweiphasengemischs aus CHCl₃ und ges. NaHCO₃-Lösung (7:1) hinzugetropft. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6, 3:7) wurden 195 mg (322 μmol, 55 % d. Th.) cyclisches Depsipeptid **20a** als farbloser, glänzender Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 3:7, R_f (**20a**) = 0.25]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.24 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.29 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.57 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.61–1.84 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.91 (m, 1 H, 19-H_a), 2.02–2.11 (sh, 3 H, 19-H_b, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.82 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.29 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.3 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.40 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 3.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.41 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.57 (ddd, ³J_{27,28} = 5.0 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.3 Hz, 2 H, 27-H), 4.82 (m, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 16-H), 5.05 (t, ³J_{22,23} = 6.9 Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis}

= $^4J_{29trans,27}$ = 1.3 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.34 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.46 (ddt, $^3J_{29cis,28}$ = 17.3 Hz, $^2J_{29cis,29trans}$ = $^4J_{29cis,27}$ = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 6.04 (ddt, $^3J_{28,29cis}$ = 17.1 Hz, $^3J_{28,29trans}$ = 10.3 Hz, $^3J_{28,27}$ = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.75 (dd, $^3J_{NHb,14b}$ = 9.6 Hz, $^3J_{NHb,14a}$ = 3.0 Hz, 1 H, NH_b), 6.79 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.88 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.09 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.4 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.39 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.2 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 19.5 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 26.2 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 33.0 (t, C-18), 34.7 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.5 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 71.3 (d, C-16), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 125.4 (d, C-22), 128.9 (d, C-12), 130.5 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 133.7 (d, C-8), 134.4 (s, C-20), 153.8 (s, C-10), 169.8, 170.2, 173.1, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**20a**) = 2.54 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 72–76°C

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₉ H ₄₀ BrN ₃ O ₆ | Ber. | C 57.42 | H 6.65 | N 6.93 |
| (606.55) | Gef. | C 57.34 | H 6.69 | N 6.67 |

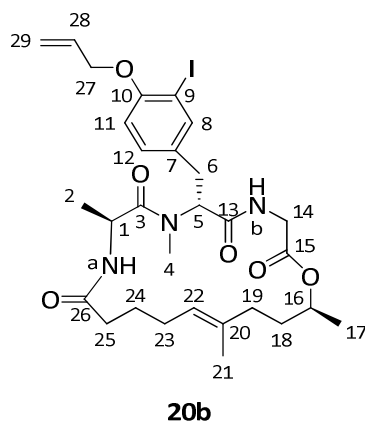
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₉ H ₄₁ BrN ₃ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 606.2137 | 606.2173 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-Allyloxy-3-iodobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclono-nadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (20b)

Gemäß **AAV 11** wurden 1.01 g (1.31 mmol) Cyclisierungsvorstufe **18b** in 9.2 ml abs. CH₂Cl₂ und 265 mg (1.44 mmol) PFP in 4.3 ml abs. CH₂Cl₂ mit 276 mg (1.44 mmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der resultierende Aktivester mit 13.1 ml CH₂Cl₂/TFA (4:1) versetzt. Nach beendeter Boc-Entschützung (DC-Kontrolle, 1 h 30 min) wurde die Reaktionsmischung mit 26 ml CH₂Cl₂ verdünnt und über 1 h zu 524 ml eines Zweiphasengemischs aus CHCl₃ und ges. NaHCO₃-Lösung (7:1) hinzugeotropft. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, 6:4) wurden 501 mg (0.767 mmol, 59 % d. Th.) cyclisches Depsipeptid **20b** als farbloser, glänzender Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 3:7, R_f (**20b**) = 0.21]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.24 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.29 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.57 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.63–1.86 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.91 (m, 1 H, 19-H_a), 2.02–2.09 (sh, 3 H, 19-H_b, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.80 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.3 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.40 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14a,NHb}$ = 3.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.41 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14b,NHb}$ = 9.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.55 (ddd, $^3J_{27,28}$ = 4.7 Hz, $^4J_{27,29cis}$ = $^4J_{27,29trans}$ = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.82 (dq, $^3J_{1,NHa}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 16-H), 5.05 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (ddt, $^3J_{29trans,28}$ = 10.6 Hz, $^2J_{29trans,29cis}$ = $^4J_{29trans,27}$ = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.34 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.3 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.49 (ddt, $^3J_{29cis,28}$ = 17.3 Hz, $^2J_{29cis,29trans}$ = $^4J_{29cis,27}$ = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 6.03 (ddt, $^3J_{28,29cis}$ = 17.2 Hz, $^3J_{28,29trans}$ = 10.4 Hz, $^3J_{28,27}$ = 4.9 Hz, 1 H, 28-H), 6.70 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.75 (dd, $^3J_{NHb,14b}$ = 9.5 Hz, $^3J_{NHb,14a}$ = 3.1 Hz, 1 H, NH_b), 6.88 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.13 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.4 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.62 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.2 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 19.5 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 26.3 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 33.0 (t, C-18), 34.7 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.5 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 71.2 (d, C-16), 86.7 (s, C-9), 112.3 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 125.4 (d, C-22), 129.9 (d, C-12), 131.0 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 134.4 (s, C-20), 139.7 (d, C-8), 156.0 (s, C-10), 169.8, 170.2, 173.1, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**20b**) = 2.00 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -7.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 59–64°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₉ H ₄₀ N ₃ O ₆ ⁺ [M] ⁺ | 653.1956 | 653.1952 |

(6*R*,9*S*,19*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (20c)

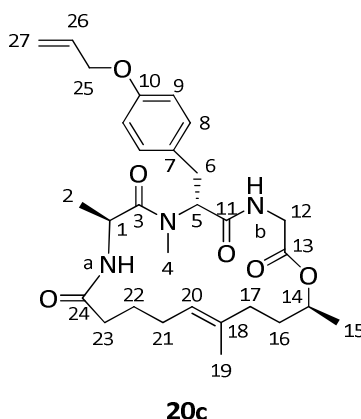
Makrolactamisierung der Boc-geschützten Cyclisierungsvorstufe:

Gemäß **AAV 11** wurden 752 mg (1.16 mmol) Cyclisierungsvorstufe **18c** und 236 mg (1.28 mmol) PFP in 12 ml abs. CH₂Cl₂ mit 245 mg (0.64 mmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der resultierende Aktivester mit 11.6 ml CH₂Cl₂/TFA (4:1) versetzt. Nach beendeter Boc-Entschützung (DC-Kontrolle, 1 h 30 min) wurde die Reaktionsmischung mit 17 ml CH₂Cl₂ verdünnt und über 1 h 30 min zu 464 ml eines Zweiphasengemischs aus CHCl₃ und ges. NaHCO₃-Lösung (7:1) hinugetropft. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 4:6, 3:7) wurden 384 mg (0.728 mmol, 63 % d. Th.) des cyclischen Depsipeptids **20c** als farbloser, glänzender Schaum erhalten.

Makrolactamisierung der Fmoc-geschützten Cyclisierungsvorstufe:

Eine Lösung aus 192 mg (250 μmol) Fmoc-geschützter Cyclisierungsvorstufe **24b** in 2.5 ml abs. THF wurde bei RT mit 37 μl (250 μmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt. Nach vollständiger Fmoc-Entschützung (DC-Kontrolle, 45 min) wurde das Lösungsmittel entfernt und das entschützte Depsipeptid im HV getrocknet. Die Cyclisierungsvorstufe wurde dann in 50 ml abs. CH₂Cl₂ (200 ml/mmol) gelöst und mit 0.13 ml (750 μmol) DIPEA sowie 241 mg (751 μmol) TBTU versetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 26 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in EE aufgenommen und die organische Phase nacheinander mit 1 M HCl-, ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6, + 1 % AcOH). So wurden 77.1 mg (146 μmol, 58 % d. Th.) cyclisches Depsipeptid **20c** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 3:7, R_f (**20c**) = 0.25; PE/EE 4:6 1 % AcOH, R_f (**20c**) = 0.19]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.23 (d, ³J_{15,14} = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.26 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.57 (sh, 4 H, 16-H_a, 19-H), 1.62–1.84 (sh, 3 H, 16-H_b, 22-H), 1.91 (m, 1 H, 17-H_a), 2.02–2.06 (sh, 3 H, 17-H_b, 21-H), 2.18 (m, 2 H, 23-H), 2.86 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.6 Hz,

1 H, 6-H_a), 2.90 (s, 3 H, 4-H), 3.29 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.4$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.39 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.9$ Hz, $^3J_{12a,NHb} = 3.3$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.41 (dd, $^2J_{12b,12a} = 17.9$ Hz, $^3J_{12b,NHb} = 9.6$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.49 (ddd, $^3J_{25,26} = 5.2$ Hz, $^4J_{25,27cis} = ^4J_{25,27trans} = 1.3$ Hz, 2 H, 25-H), 4.81 (m, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 14-H), 5.04 (t, $^3J_{20,21} = 7.0$ Hz, 1 H, 20-H), 5.26 (ddt, $^3J_{27trans,26} = 10.5$ Hz, $^2J_{27trans,27cis} = ^2J_{27trans,25} = 1.3$ Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.35–5.41 (sh, 2 H, 5-H, 27-H_{cis}), 6.03 (ddt, $^3J_{26,27cis} = 17.0$ Hz, $^3J_{26,27trans} = 10.6$ Hz, $^3J_{26,25} = 5.3$ Hz, 1 H, 26-H), 6.75 (dd, $^3J_{NHb,12b} = 9.6$ Hz, $^3J_{NHb,12a} = 3.1$ Hz, 1 H, NH_b), 6.82 (d, $^3J_{9,8} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H), 6.92 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.7$ Hz, 1 H, NH_a), 7.11 (d, $^3J_{8,9} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 16.2$ (q, C-19), 17.4 (q, C-2), 19.5 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 26.2 (t, C-21), 30.1 (q, C-4), 31.7 (t, C-6), 33.0 (t, C-16), 34.7 (t, C-23), 35.0 (t, C-17), 40.8 (t, C-12), 45.9 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 68.8 (t, C-25), 71.2 (d, C-14), 114.8 (d, C-9), 117.6 (t, C-27), 125.4 (d, C-20), 128.8 (s, C-7), 129.9 (d, C-8), 133.3 (d, C-26), 134.4 (s, C-18), 157.4 (s, C-10), 170.1, 170.2, 173.1, 173.5 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**20c**) = 2.01 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +12.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

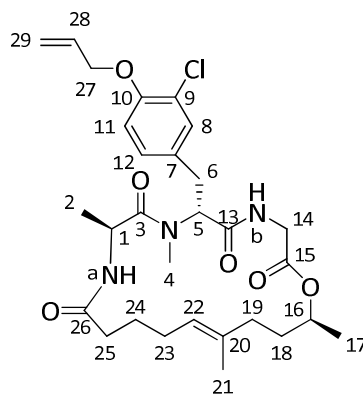
| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₉ H ₄₁ N ₃ O ₆ | Ber. | C 66.01 | H 7.83 | N 7.96 |
| (527.65) | Gef. | C 65.70 | H 7.72 | N 7.84 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₉ H ₄₂ N ₃ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 528.3068 | 528.3056 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-Allyloxy-3-chlorobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclono-nadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (20d)

Gemäß **AAV 11** wurden 796 mg (1.17 mmol) Cyclisierungsvorstufe **18d** in 8.2 ml abs. CH₂Cl₂ und 258 mg (1.40 mmol) PFP in 3.5 ml abs. CH₂Cl₂ mit 268 mg (1.40 mmol) EDC·HCl sowie 15 mg (0.123 mmol) DMAP umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der resultierende Aktivester mit 11.7 ml CH₂Cl₂/TFA (4:1) versetzt. Nach beendeter Boc-Entschützung (DC-Kontrolle, 2 h) wurde die Reaktionsmischung mit 23 ml CH₂Cl₂ verdünnt und über 1 h zu 468 ml eines Zweiphasengemischs aus CHCl₃ und ges. NaHCO₃-Lösung (7:1) hinzugegossen. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 7:3) wurden 388 mg (0.690 mmol, 59 % d. Th.) cyclisches Depsipeptid **20d** als farbloser, glänzender Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 3:7, R_f (**20d**) = 0.28]


20d

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.24 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.29 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.57 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.63–1.83 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.91 (m, 1 H, 19-H_a), 2.02–2.09 (sh, 3 H, 19-H_b, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.82 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.39 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14a,NHb}$ = 3.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.41 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14b,NHb}$ = 9.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.57 (ddd, $^3J_{27,28}$ = 5.0 Hz, $^4J_{27,29cis}$ = $^4J_{27,29trans}$ = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.82 (dq, $^3J_{1,NHa}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 16-H), 5.04 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (ddt, $^3J_{29trans,28}$ = 10.6 Hz, $^2J_{29trans,29cis}$ = $^4J_{29trans,27}$ = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.34 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.44 (ddt, $^3J_{29cis,28}$ = 17.3 Hz, $^2J_{29cis,29trans}$ = $^4J_{29cis,27}$ = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 6.04 (ddt, $^3J_{28,29cis}$ = 17.1 Hz, $^3J_{28,29trans}$ = 10.4 Hz, $^3J_{28,27}$ = 5.1 Hz, 1 H, 28-H), 6.76 (dd, $^3J_{NHb,14b}$ = 9.5 Hz, $^3J_{NHb,14a}$ = 3.1 Hz, 1 H, NH_b), 6.82 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.89 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 7.7 Hz, 1 H, NH_a), 7.03 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.4 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.22 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.2 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 19.5 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 26.2 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 33.0 (t, C-18), 34.7 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.5 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 71.3 (d, C-16), 113.8 (d, C-11), 117.9 (t, C-29), 123.0 (s, C-9), 125.4 (d, C-22), 128.1 (d, C-12), 130.0 (s, C-7), 130.7 (d, C-8), 132.6 (d, C-28), 134.4 (s, C-20), 152.9 (s, C-10), 169.8, 170.2, 173.1, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**20d**) = 1.73 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = +9.0° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₉ H ₄₀ ClN ₃ O ₆ | Ber. | C 61.97 | H 7.17 | N 7.48 |
| (562.10) | Gef. | C 62.08 | H 7.19 | N 7.15 |

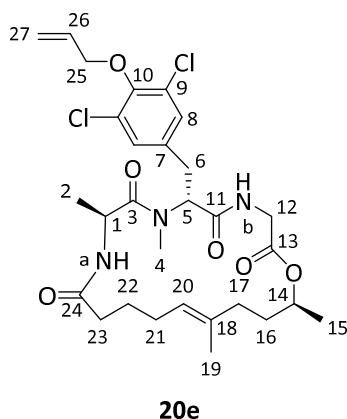
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₉ H ₄₁ ClN ₃ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 562.2678 | 562.2650 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-Allyloxy-3,5-dichlorobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (20e)

Gemäß **AAV 11** wurden 886 mg (1.24 mmol) Cyclisierungsvorstufe **18e** in 8.7 ml abs. CH₂Cl₂ und 274 mg (1.49 mmol) PFP in 3.7 ml abs. CH₂Cl₂ mit 286 mg (1.40 mmol) EDC·HCl sowie 15 mg (0.123 mmol) DMAP umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der resultierende Aktivester mit 12.5 ml CH₂Cl₂/TFA (4:1) versetzt. Nach beendeter Boc-Entschützung (DC-Kontrolle, 3 h) wurde die Reaktionsmischung mit 25 ml CH₂Cl₂ verdünnt und über 1 h zu 496 ml eines Zweiphasengemischs aus CHCl₃ und ges. NaHCO₃-Lösung (7:1) hinzutropft. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 8:2, 7:3) wurden 372 mg (0.624 mmol, 50 % d. Th.) cyclisches Depsipeptid **20e** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**20e**) = 0.23]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.24 (d, ³J_{15,14} = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.30 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.51–1.59 (sh, 4 H, 16-H_a, 19-H), 1.62–1.84 (sh, 3 H, 16-H_b, 22-H), 1.91 (m, 1 H, 17-H_a), 2.02–2.11 (sh, 3 H, 17-H_b, 21-H), 2.20 (m, 2 H, 23-H), 2.80 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.43 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.9 Hz, ³J_{12a,NHb} = 3.3 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.42 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.9 Hz, ³J_{12b,NHb} = 9.6 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.52 (d, ³J_{25,26} = 6.0 Hz, 2 H, 25-H), 4.83 (m, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 14-H), 5.05 (t, ³J_{20,21} = 7.0 Hz, 1 H, 20-H), 5.27 (d, ³J_{27trans,26} = 10.4 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.34 (dd, ³J_{5,6b} = 8.5 Hz, ³J_{5,6a} = 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.41 (ddt, ³J_{27cis,26} = 17.1 Hz, ²J_{27cis,27trans} = ⁴J_{27cis,25} = 1.3 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 6.12 (ddt, ³J_{26,27cis} = 17.7 Hz, ³J_{26,27trans} = 10.7 Hz, ³J_{26,25} = 6.0 Hz, 1 H, 26-H), 6.79 (dd, ³J_{NHb,12b} = 9.5 Hz, ³J_{NHb,12a} = 3.0 Hz, 1 H, NH_b), 6.83 (d, ³J_{NHa,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.14 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.2 (q, C-19), 17.5 (q, C-2), 19.6 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 26.3 (t, C-21), 30.2 (q, C-4), 31.7 (t, C-6), 32.9 (t, C-16), 34.7 (t, C-23), 35.0 (t, C-17), 40.8 (t, C-12), 45.9 (d, C-1), 56.1 (d, C-5), 71.3 (d, C-14), 74.3 (t, C-25), 118.7 (t, C-27), 125.4 (d, C-20), 129.9 (d, C-8), 129.5 (s, C-9), 132.9 (d, C-26), 134.4 (2 s, C-7, C-18), 150.0 (s, C-10), 169.5, 170.1, 173.2, 173.7 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**20e**) = 1.98 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -16.6° (c = 1.0, CHCl₃)

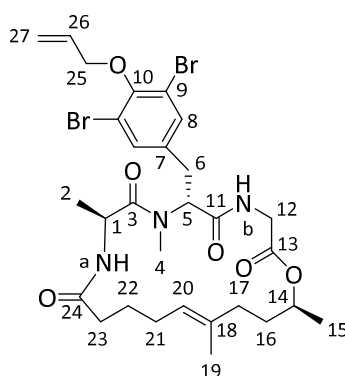
Schmelzbereich: 59–62°C

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₉ H ₃₉ Cl ₂ N ₃ O ₆ ⁺ [M] ⁺ | 595.2210 | 595.2214 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-Allyloxy-3,5-dichloro-benzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triaza-cyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (20f)

Nach **AAV 11** wurden 582 mg (0.737 mmol) Cyclisierungsvorstufe **18f** in 5.2 ml abs. CH₂Cl₂ und 163 mg (0.884 mmol) PFP in 2.2 ml abs. CH₂Cl₂ mit 170 mg (0.884 mmol) EDC·HCl sowie 9.0 mg (0.074 mmol) DMAP umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der resultierende Aktivester mit 7.5 ml CH₂Cl₂/TFA (4:1) versetzt. Nach beendeter Boc-Entschützung (DC-Kontrolle, 3 h) wurde die Reaktionsmischung mit 15 ml CH₂Cl₂ verdünnt und über 1 h zu 295 ml eines Zwei-phasengemisch aus CHCl₃ und ges. NaHCO₃-Lösung (7:1) hinzugegossen. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 8:2, 7:3) wurden 231 mg (0.337 mmol, 46 % d. Th.) cyclisches Depsipeptid **20f** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**20f**) = 0.24]



20f

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.24 (d, ³J_{15,14} = 6.3 Hz, 3 H, 15-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.51–1.59 (sh, 4 H, 16-H_a, 19-H), 1.64–1.84 (sh, 3 H, 16-H_b, 22-H), 1.92 (m, 1 H, 17-H_a), 2.02–2.11 (sh, 3 H, 17-H_b, 21-H), 2.20 (m, 2 H, 23-H), 2.80 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.31 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.43 (dd, ²J_{12a,12b} = 17.9 Hz, ³J_{12a,NHb} = 3.3 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.42 (dd, ²J_{12b,12a} = 17.9 Hz, ³J_{12b,NHb} = 9.6 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.51 (d, ³J_{25,26} = 5.8 Hz, 2 H, 25-H), 4.84 (m, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 14-H), 5.05 (t, ³J_{20,21} = 7.0 Hz, 1 H, 20-H), 5.29 (d, ³J_{27trans,26} = 10.3 Hz, ²J_{27trans,27cis} = ²J_{27trans,25} = 1.0 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.34 (dd, ³J_{5,6b} = 8.4 Hz, ³J_{5,6a} = 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.44 (ddt, ³J_{27cis,26} = 17.2 Hz, ²J_{27cis,27trans} = ⁴J_{27cis,25} = 1.4 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 6.15 (ddt, ³J_{26,27cis} = 17.6 Hz, ³J_{26,27trans} = 10.5 Hz, ³J_{26,25} = 5.8 Hz, 1 H, 26-H), 6.79 (dd, ³J_{NHb,12b} = 9.6 Hz, ³J_{NHb,12a} = 2.7 Hz, 1 H, NH_b), 6.82 (d, ³J_{NHa,1} = 8.2 Hz, 1 H, NH_a), 7.36 (s, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.2 (q, C-19), 17.5 (q, C-2), 19.6 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 26.3 (t, C-21), 30.2 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.9 (t, C-16), 34.7 (t, C-23), 35.0 (t, C-17), 40.8 (t, C-12),

45.9 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 71.3 (d, C-14), 74.1 (t, C-25), 118.4, 118.6 (s, C-9, t, C-27), 125.4 (d, C-20), 132.9 (d, C-26), 133.0 (d, C-8), 134.3, 135.6 (2 s, C-7, C-18), 151.9 (s, C-10), 169.4, 170.1, 173.2, 173.7 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**20f**) = 2.10 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -18.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 57–60°C

Elementaranalyse:

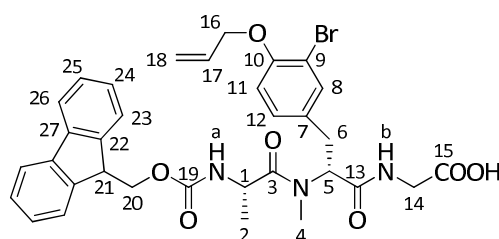
| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₉ H ₃₉ Br ₂ N ₃ O ₆ | Ber. | C 50.82 | H 5.73 | N 6.13 |
| (685.44) | Gef. | C 50.62 | H 5.73 | N 5.91 |

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₉ H ₄₀ Br ₂ N ₃ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 684.1278 | 684.1271 |

(S)-(N-9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin (21a)

Gemäß **AAV 3** wurden 926 mg (1.66 mmol) Tripeptid **9a** in 13 ml THF/MeOH (3:1) mit 41.7 mg (1.74 mmol) LiOH in 3.3 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurden 894 mg (1.65 mmol, 99 % d. Th.) Rohsäure erhalten. Danach wurden 271 mg (0.500 mmol) Rohsäure nach **AAV 6a** mit 1.25 ml (5.00 mmol) 4 M HCl/Dioxan umgesetzt. Das resultierende Hydrochlorid wurde mit 159 mg (1.50 mmol) Natriumcarbonat in 1.4 ml dest. H₂O versetzt und bei 0°C wurden 142 mg (0.549 mmol) FmocCl in 2.4 ml Dioxan zugetropft. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Et₂O extrahiert und die organische Phase wurde verworfen. Anschließend wurde mit 1 M HCl-Lösung angesäuert und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 2:8, + 1 % AcOH) wurden 257 mg (0.387 mmol, 77 % d. Th.) Fmoc-geschützte Säure **21a** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 2:8 1 % AcOH, R_f (**21a**) = 0.23]



21a

Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.96 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 2.88 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 11.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.94 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.1 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.84 (dd, ²J_{14a,14b} = 18.1 Hz, ³J_{14a,NHb} = 5.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.07 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.1 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.0 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.15 (t, ³J_{21,20} = 7.2 Hz, 1 H, 21-H), 4.28 (dd, ²J_{20a,20b} = 10.4 Hz, ³J_{20,21} = 7.0 Hz, 1 H, 20-H), 4.31 (dd, ²J_{20a,20b} = 10.4 Hz, ³J_{20,21} = 7.6 Hz, 1 H, 20-H), 4.49–4.54 (sh, 3 H, 1-H, 16-H), 5.28 (ddt, ³J_{18trans,17} = 10.4 Hz, ²J_{18trans,18cis} = ⁴J_{18trans,16} = 1.4 Hz, 1 H, 18-H_{trans}), 5.43 (ddt, ³J_{18cis,17} = 17.3 Hz, ²J_{18cis,18trans} = ⁴J_{18cis,16} = 1.5 Hz, 1 H, 18-H_{cis}), 5.54 (dd, ³J_{5,6a} = 10.9 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.78 (d, ³J_{NHa,1} = 7.4 Hz, 1 H, NH_a), 6.01 (ddt, ³J_{17,18cis} = 17.1 Hz, ³J_{17,18trans} = 10.3 Hz, ³J_{17,16} = 5.0 Hz, 1 H, 17-H), 6.76 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.91 (dd, ³J_{NHb,14b} = ³J_{NHb,14a} = 5.6 Hz, 1 H, NH_b), 7.03 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.5 Hz, 1 H, 12-H), 7.28 (m, 2 H, 24-H), 7.32 (d, ⁴J_{8,12} = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.36 (dd, ³J_{25,24} = ³J_{25,26} = 7.3 Hz, 1 H, 25-H), 7.37 (dd, ³J_{25',24'} = ³J_{25',26'} = 7.4 Hz, 1 H, 25-H'), 7.54 (d, ³J_{23,24} = 7.4 Hz, 1 H, 23-H), 7.55 (d, ³J_{23',24'} = 7.4 Hz, 1 H, 23-H'), 7.73 (d, ³J_{26,25} = 7.7 Hz, 2 H, 26-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.6 (q, C-2), 30.9 (q, C-4), 32.4 (t, C-6), 41.1 (t, C-14), 47.0, 47.1 (2 d, C-1, C-21), 56.9 (d, C-5), 67.2 (t, C-20), 69.7 (t, C-16), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-18), 120.0 (d, C-26), 125.1, 125.1 (2 d, C-23, C-23'), 127.1 (d, C-24), 127.7 (d, C-25), 128.7 (d, C-12), 130.4 (s, C-7), 132.5 (d, C-17), 133.4 (d, C-8), 141.2, 143.6, 143.7 (3 s, C-22, C-22', C-27), 153.7, 156.2 (2 s, C-10, C-19), 169.9, 172.2, 174.7 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.87 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 3.04 (s, 3 H, 4-H), 5.19 (d, ³J_{16,17} = 5.2 Hz, 2 H, 16-H), 5.37 (ddt, ³J_{18cis,17} = 17.3 Hz, ²J_{18cis,18trans} = ⁴J_{18cis,16} = 1.5 Hz, 1 H, 18-H_{cis}), 6.68 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.48 (m, 2 H, 23-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +36.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 76–82°C

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₃ H ₃₄ BrN ₃ O ₇ | Ber. | C 59.64 | H 5.16 | N 6.32 |
| (664.64) | Gef. | C 59.36 | H 5.35 | N 6.14 |

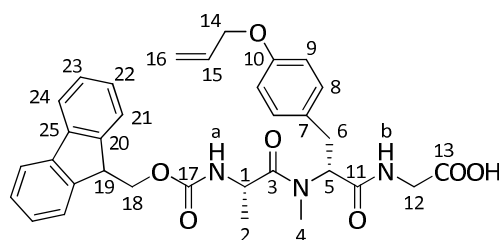
| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₁₆ H ₂₂ BrN ₃ O ₆ ⁺ [M–C ₁₇ H ₁₂ O] ⁺ | 431.0681 | 431.0689 |

(S)-(N-9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin (21b)

Gemäß **AAV 3** wurden 4.80 g (10.1 mmol) Tripeptid **15b** in 50 ml THF/MeOH (3:1) mit 254 mg (10.6 mmol) LiOH in 13 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde die erhaltene Rohsäure nach **AAV 6a** mit 25.3 ml (101 mmol) 4 M HCl/Dioxan umgesetzt. Das resultierende Hydrochlorid wurde mit 3.21 g (30.3 mmol) Natriumcarbonat in 29 ml dest. H₂O versetzt und

bei 0°C wurden 2.74 g (10.6 mmol) FmocCl in 32 ml Dioxan zugetropft. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert und die organische Phase wurde verworfen. Anschließend wurde mit 1 M HCl-Lösung angesäuert und die wässrige Phase mit Essigsäurethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 4:6, 3:7, 2:8, + 1 % AcOH) wurden 4.21 g (7.19 mmol, 71 % d. Th.) Fmoc-geschützte Säure **21b** als leicht gelblicher Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 2:8 1 % AcOH, R_f (**21b**) = 0.32]



21b

Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.87 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 2.89–2.95 (sh, 4 H, 6-H_a, 4-H), 3.30 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.1 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.86 (dd, ²J_{12a,12b} = 18.1 Hz, ³J_{12a,NHb} = 5.2 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.09 (dd, ²J_{12b,12a} = 18.1 Hz, ³J_{12b,NHb} = 6.0 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.15 (t, ³J_{19,18} = 7.2 Hz, 1 H, 19-H), 4.27 (dd, ²J_{18a,18b} = 10.4 Hz, ³J_{18,19} = 7.0 Hz, 1 H, 18-H), 4.31 (dd, ²J_{18a,18b} = 10.4 Hz, ³J_{18,19} = 7.8 Hz, 1 H, 18-H), 4.47 (ddd, ³J_{14,15} = 5.3 Hz, ⁴J_{14,16cis} = ⁴J_{14,16trans} = 1.3 Hz, 2 H, 14-H), 4.51 (m, 1 H, 1-H), 5.26 (ddt, ³J_{16trans,15} = 10.5 Hz, ²J_{16trans,16cis} = ⁴J_{16trans,14} = 1.3 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 5.37 (ddt, ³J_{16cis,15} = 17.3 Hz, ²J_{16cis,16trans} = ⁴J_{16cis,14} = 1.6 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.57 (dd, ³J_{5,6a} = 11.2 Hz, ³J_{5,6b} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.79 (d, ³J_{NHa,1} = 7.4 Hz, 1 H, NH_a), 6.01 (ddt, ³J_{15,16cis} = 17.2 Hz, ³J_{15,16trans} = 10.5 Hz, ³J_{15,14} = 5.3 Hz, 1 H, 15-H), 6.79 (d, ³J_{9,8} = 8.6 Hz, 1 H, 9-H), 6.87 (dd, ³J_{NHb,12b} = 6.3 Hz, ³J_{NHb,12a} = 5.1 Hz, 1 H, NH_b), 7.06 (d, ³J_{8,9} = 8.5 Hz, 2 H, 8-H), 7.28 (m, 2 H, 22-H), 7.37 (dd, ³J_{23,22} = ³J_{23,24} = 7.4 Hz, 1 H, 23-H), 7.38 (dd, ³J_{23',22'} = ³J_{23',24'} = 7.4 Hz, 1 H, 23-H'), 7.54 (d, ³J_{21,22} = 7.4 Hz, 1 H, 21-H), 7.54 (d, ³J_{21',22'} = 7.3 Hz, 1 H, 21-H'), 7.73 (d, ³J_{24,23} = 7.6 Hz, 2 H, 24-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.5 (q, C-2), 30.9 (q, C-4), 32.7 (t, C-6), 41.1 (t, C-12), 47.0, 47.1 (2 d, C-1, C-19), 57.1 (d, C-5), 67.2 (t, C-18), 68.7 (t, C-14), 114.7 (d, C-9), 117.6 (t, C-16), 120.0 (d, C-24), 125.1 (d, C-21), 127.1 (d, C-22), 127.7 (d, C-23), 128.5 (s, C-7), 129.7 (d, C-8), 133.2 (d, C-15), 141.2, 143.6, 143.7 (3 s, C-20, C-20', C-25), 156.1, 157.4 (2 s, C-10, C-17), 170.2, 172.2, 174.6 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.61 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 3 H, 2-H), 3.02 (s, 3 H, 4-H), 5.09 (ddt, ³J_{16trans,15} = 10.5 Hz, ²J_{16trans,16cis} = ⁴J_{16trans,14} = 1.4 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 5.20 (ddt, ³J_{16cis,15} = 17.3 Hz,

$^2J_{16cis,16trans} = ^4J_{16cis,14} = 1.5$ Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.88 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.8$ Hz, 1 H, NH_a), 6.74 (d, $^3J_{9,8} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H), 7.49 (m, 2 H, 21-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +38.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 71–77°C

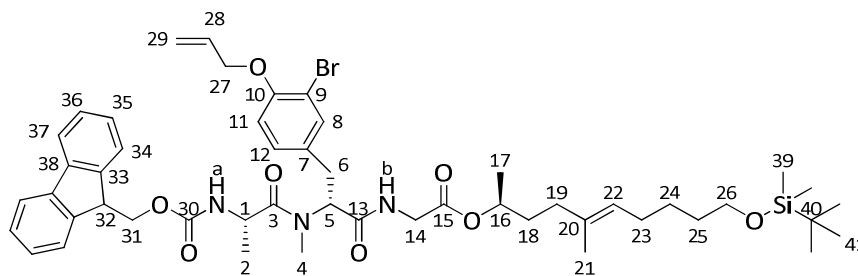
Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₃ H ₃₅ N ₃ O ₇ | Ber. | C 67.68 | H 6.02 | N 7.17 |
| (585.65) | Gef. | C 67.14 | H 5.94 | N 6.74 |

(S)-(N-9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butyl dimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (22a)

Gemäß **AAV 8** wurden 165 mg (248 μmol) Fmoc-geschützte Säure **21a** in 2.9 ml abs. CH₂Cl₂ mit 90.2 mg (300 μmol) Alkohol (**S**)-**4**, 3.1 mg (25.4 μmol) DMAP sowie 62.0 mg (301 μmol) DCC in 0.9 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1) wurden 171 mg (181 μmol, 73 % d. Th.) lineares Depsipeptid **22a** als leicht gelbliches Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**22a**) = 0.41]



22a

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 39-H), 0.89 (s, 9 H, 41-H), 1.02 (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 3 H, 2-H), 1.19 (d, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 3 H, 17-H), 1.34 (m, 2 H, 24-H), 1.46–1.58 (sh, 6 H, 25-H, 21-H, 18-H_a), 1.68 (m, 1 H, 18-H_b), 1.91–1.99 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.93 (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.1$ Hz, $^3J_{6a,5} = 10.9$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.33 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.2$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, $^3J_{26,25} = 6.5$ Hz, 2 H, 26-H), 3.79 (dd, $^2J_{14a,14b} = 18.0$ Hz, $^3J_{14a,NHb} = 5.1$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.08 (dd, $^2J_{14b,14a} = 18.0$ Hz, $^3J_{14b,NHb} = 6.2$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.19 (t, $^3J_{32,31} = 7.1$ Hz, 1 H, 32-H), 4.33 (d, $^3J_{31,32} = 7.2$ Hz, 2 H, 31-H), 4.51–4.58 (sh, 3 H, 1-H, 27-H), 4.87 (m, 1 H, 16-H), 5.09 (t, $^3J_{22,23} = 6.6$ Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (ddt, $^3J_{29trans,28} = 10.6$ Hz, $^2J_{29trans,29cis} = ^4J_{29trans,27} = 1.4$ Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.45 (ddt, $^3J_{29cis,28} = 17.3$ Hz, $^2J_{29cis,29trans} = ^4J_{29cis,27} = 1.5$ Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.52 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.7$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.7$ Hz, 1 H, 5-H), 5.62 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.2$ Hz, 1 H, NH_a), 6.03 (ddt, $^3J_{28,29cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{28,29trans} = 10.3$ Hz, $^3J_{28,27} = 5.0$ Hz, 1 H, 28-H), 6.67 (dd, $^3J_{NHb,14b} = 6.2$ Hz, $^3J_{NHb,14a} = 4.7$ Hz, 1 H, NH_b), 6.80 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.08 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.6$ Hz, 1 H, 12-H), 7.30 (dd, $^3J_{35,34} = ^3J_{35,36} = 7.4$ Hz, 2 H, 35-H), 7.35 (d, $^4J_{8,12} = 1.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.39 (dd, $^3J_{36,35} = ^3J_{36,37} =$

7.5 Hz, 2 H, 36-H), 7.57 (d, $^3J_{34,35} = 7.2$ Hz, 1 H, 34-H), 7.58 (d, $^3J_{34',35'} = 7.3$ Hz, 1 H, 34-H'), 7.75 (d, $^3J_{37,36} = 7.5$ Hz, 2 H, 37-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = -5.3$ (q, C-39), 15.9 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 18.4 (s, C-40), 19.8 (q, C-17), 26.0, 26.0 (2 t, C-24, C-41), 27.6 (t, C-23), 30.8 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 32.5 (t, C-25), 34.2 (t, C-18), 35.3 (t, C-19), 41.4 (t, C-14), 47.1, 47.1 (2d, C-1, C-32), 56.8 (d, C-5), 63.2 (t, C-26), 67.1 (t, C-31), 69.7 (t, C-27), 72.5 (d, C-16), 112.1 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 120.0 (d, C-37), 125.1, 125.1 (2 d, C-22, C-34), 127.1 (d, C-35), 127.7 (d, C-36), 128.7 (d, C-12), 130.6 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 133.4 (d, C-8), 133.9 (s, C-20), 141.2, 143.7, 143.8 (3 s, C-33, C-33', C-38), 153.7, 155.9 (2 s, C-10, C-30), 169.0, 169.7, 174.3 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +31.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Elementaranalyse:

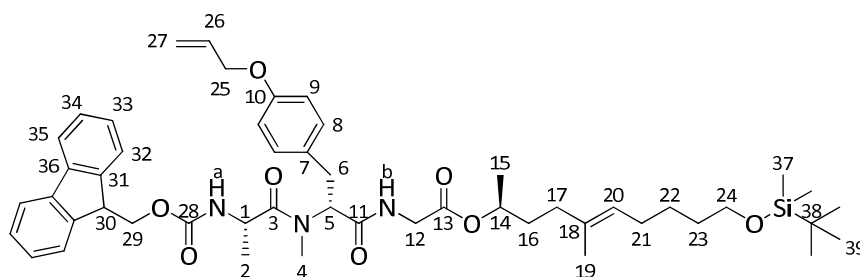
| | | | | |
|-------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| $\text{C}_{50}\text{H}_{68}\text{BrN}_3\text{O}_8\text{Si}$ | Ber. | C 63.41 | H 7.24 | N 4.44 |
| (947.08) | Gef. | C 63.02 | H 7.49 | N 4.32 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_6^+$ [M–Fmoc+3H] ⁺ | 725.3429 | 725.3403 |

(S)-(N-9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (22b)

Gemäß **AAV 8** wurden 2.02 g (3.45 mmol) Fmoc-geschützte Säure **21b** in 39 ml abs. CH_2Cl_2 mit 1.14 g (3.79 mmol) Alkohol (**S**)-**4**, 43 mg (0.352 mmol) DMAP sowie 728 mg (3.79 mmol) DCC in 11 ml abs. CH_2Cl_2 umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1) wurden 2.45 g (2.82 mmol, 82 % d. Th.) lineares Depsipeptid **22b** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**22b**) = 0.40]



22b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.04$ (s, 6 H, 37-H), 0.89 (s, 9 H, 39-H), 0.94 (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 3 H, 2-H), 1.20 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.34 (m, 2 H, 22-H), 1.46–1.59 (sh, 6 H, 23-H, 19-H, 16-H_a), 1.68 (m, 1 H, 16-H_b), 1.91–1.99 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.93–3.00 (sh, 4 H, 6-H_a, 4-H), 3.33 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, $^3J_{24,23} = 6.5$ Hz, 2 H, 24-H), 3.81 (dd, $^2J_{12a,12b} = 18.0$ Hz, $^3J_{12a,\text{NHb}} = 5.1$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.09 (dd, $^2J_{12b,12a} = 18.0$ Hz, $^3J_{12b,\text{NHb}} = 6.2$ Hz, 1

H, 12-H_b), 4.19 (t, $^3J_{30,29} = 7.2$ Hz, 1 H, 30-H), 4.33 (d, $^3J_{29,30} = 7.2$ Hz, 2 H, 29-H), 4.49 (ddd, $^3J_{25,26} = 5.2$ Hz, $^4J_{25,27cis} = ^4J_{25,27trans} = 1.5$ Hz, 2 H, 25-H), 4.52 (m, 1 H, 1-H), 4.88 (m, 1 H, 14-H), 5.10 (tq, $^3J_{20,21} = 7.0$ Hz, $^4J_{20,19} = 1.0$ Hz, 1 H, 20-H), 5.27 (ddt, $^3J_{27trans,26} = 10.5$ Hz, $^2J_{27trans,27cis} = ^4J_{27trans,25} = 1.4$ Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.38 (ddt, $^3J_{27cis,26} = 17.2$ Hz, $^2J_{27cis,27trans} = ^4J_{27cis,25} = 1.6$ Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.55 (dd, $^3J_{5,6a} = 11.0$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.7$ Hz, 1 H, 5-H), 5.65 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.3$ Hz, 1 H, NH_a), 6.02 (ddt, $^3J_{26,27cis} = 17.3$ Hz, $^3J_{26,27trans} = 10.5$ Hz, $^3J_{26,25} = 5.3$ Hz, 1 H, 26-H), 6.63 (dd, $^3J_{NHb,12b} = 6.2$ Hz, $^3J_{NHb,12a} = 4.7$ Hz, 1 H, NH_b), 6.82 (d, $^3J_{9,8} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H), 7.10 (d, $^3J_{8,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 8-H), 7.30 (ddd, $^3J_{33,32} = ^3J_{33,34} = 7.5$ Hz, $^4J_{33,35} = 1.0$ Hz, 2 H, 33-H), 7.39 (dd, $^3J_{34,33} = ^3J_{34,35} = 7.5$ Hz, 2 H, 34-H), 7.57 (d, $^3J_{32,33} = 7.3$ Hz, 1 H, 32-H), 7.58 (d, $^3J_{32',33'} = 7.3$ Hz, 1 H, 32-H'), 7.75 (d, $^3J_{35,34} = 7.5$ Hz, 2 H, 35-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = -5.3$ (q, C-37), 15.9 (q, C-19), 17.8 (q, C-2), 18.4 (s, C-38), 19.8 (q, C-15), 26.0, 26.0 (2 t, C-22, C-39), 27.6 (t, C-21), 30.8 (q, C-4), 32.5 (t, C-23), 32.6 (t, C-6), 34.2 (t, C-16), 35.3 (t, C-17), 41.4 (t, C-12), 47.1, 47.1 (2d, C-1, C-30), 57.1 (d, C-5), 63.2 (t, C-24), 67.0 (t, C-29), 68.8 (t, C-25), 72.5 (d, C-14), 114.8 (s, C-9), 117.6 (t, C-27), 120.0 (d, C-35), 125.1, 125.1 (2 d, C-20, C-32), 127.1 (d, C-33), 127.7 (d, C-34), 128.8 (s, C-7), 129.7 (d, C-8), 133.2 (d, C-26), 133.9 (s, C-18), 141.2, 143.8, 143.7 (3 s, C-31, C-31', C-36), 155.8, 157.4 (2 s, C-10, C-28), 169.1, 170.0, 174.2 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +31.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

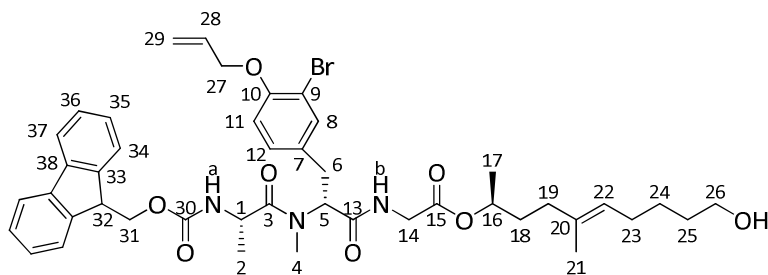
| | | | | |
|------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₅₀ H ₆₉ N ₃ O ₈ Si | Ber. | C 69.17 | H 8.01 | N 4.84 |
| (868.18) | Gef. | C 68.94 | H 7.56 | N 4.62 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₄₆ H ₆₀ N ₃ O ₈ Si ⁺ [M-C ₄ H ₉] ⁺ | 810.4144 | 810.4152 |

(S)-(N-9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-(hydroxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (23a)

Gemäß **AAV 9b** wurden 246 mg (260 μ mol) geschützter Alkohol **22a** in 2.6 ml AcOH/THF/H₂O (3:1:1) bei RT bis zur vollständigen Entschützung (DC-Kontrolle, 7 h) gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 3:7) wurden 202 mg (243 μ mol, 94 % d. Th.) Alkohol **23a** als farbloser Feststoff erhalten.

[DC: PE/EE 2:8, R_f (**23a**) = 0.31]


23a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.99 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.19 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.34 (m, 2 H, 24-H), 1.46–1.54 (sh, 6 H, 25-H, 21-H, 18-H_a), 1.68 (m, 1 H, 18-H_b), 1.93–2.00 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.91 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.0 Hz, ³J_{6a,5} = 11.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.98 (s, 3 H, 4-H), 3.33 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.9 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.58 (t, ³J_{26,25} = 6.6 Hz, 2 H, 26-H), 3.73 (dd, ²J_{14a,14b} = 18.1 Hz, ³J_{14a,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.14 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.3 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.20 (t, ³J_{32,31} = 7.0 Hz, 1 H, 32-H), 4.33 (d, ³J_{31,32} = 7.4 Hz, 2 H, 31-H), 4.53–4.57 (sh, 3 H, 1-H, 27-H), 4.83 (m, 1 H, 16-H), 5.07 (t, ³J_{22,23} = 6.7 Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.3 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.45 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.4 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.54 (dd, ³J_{5,6a} = 11.0 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.68 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.03 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.4 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.3 Hz, ³J_{28,27} = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.95 (dd, ³J_{NH_b,14b} = 7.0 Hz, ³J_{NH_b,14a} = 4.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.08 (dd, ³J_{12,11} = 8.0 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.4 Hz, 1 H, 12-H), 7.30 (dd, ³J_{35,34} = ³J_{35,36} = 7.4 Hz, 2 H, 35-H), 7.35 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.39 (dd, ³J_{36,35} = ³J_{36,37} = 7.4 Hz, 2 H, 36-H), 7.57 (d, ³J_{34,35} = 7.4 Hz, 1 H, 34-H), 7.58 (d, ³J_{34',35'} = 7.1 Hz, 1 H, 34-H'), 7.75 (d, ³J_{37,36} = 7.5 Hz, 2 H, 37-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 15.6 (q, C-21), 17.8 (q, C-2), 20.4 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 27.3 (t, C-23), 30.8 (q, C-4), 32.1 (t, C-25), 32.4 (t, C-6), 33.5 (t, C-18), 35.4 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 47.0, 47.1 (2 d, C-1, C-32), 56.8 (d, C-5), 62.7 (t, C-26), 67.1 (t, C-31), 69.7 (t, C-27), 71.9 (d, C-16), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.8 (t, C-29), 120.0 (d, C-37), 125.1, 125.3 (2d, C-22, C-34), 127.0 (d, C-35), 127.7 (d, C-36), 128.7 (d, C-12), 130.6 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 133.5 (d, C-8), 133.8 (s, C-20), 141.2, 143.7, 143.8 (3 s, C-33, C-33', C-38), 153.7, 155.9 (2 s, C-10, C-30), 169.2, 169.7, 174.3 (3s, C-3, C-13, C-15).

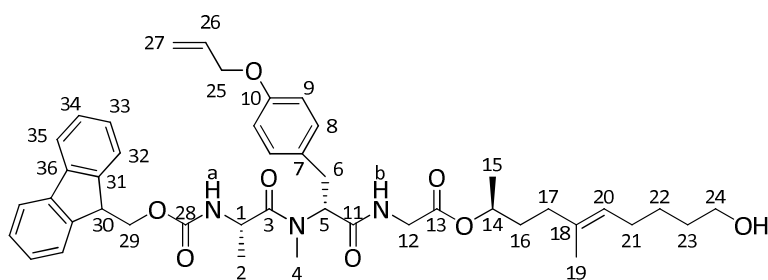
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +32.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₄₄ H ₅₄ BrN ₃ O ₈ ⁺ [M+H] ⁺ | 832.3167 | 832.3193 |

(S)-(N-9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2S,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (23b)

Gemäß **AAV 9b** wurden 2.35 g (2.71 mmol) geschützter Alkohol **22b** in 27.1 ml AcOH/THF/H₂O (3:1:1) bei RT bis zur vollständigen Entschützung (DC-Kontrolle, 5 h) gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 4:6, 3:7) wurden 1.96 g (2.60 mmol, 96 % d. Th.) Alkohol **23b** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 3:7, R_f (**23b**) = 0.35]



23b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.91 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.20 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.2 Hz, 3 H, 15-H), 1.36 (m, 2 H, 22-H), 1.47–1.54 (sh, 6 H, 23-H, 19-H, 16-H_a), 1.69 (m, 1 H, 16-H_b), 1.92–2.01 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.92–2.98 (sh, 4 H, 6-H_a, 4-H), 3.34 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.1 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, $^3J_{24,23}$ = 6.6 Hz, 2 H, 24-H), 3.75 (dd, $^2J_{12a,12b}$ = 18.0 Hz, $^3J_{12a,NHb}$ = 4.9 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.14 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 18.1 Hz, $^3J_{12b,NHb}$ = 6.6 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.19 (t, $^3J_{30,29}$ = 7.1 Hz, 1 H, 30-H), 4.33 (d, $^3J_{29,30}$ = 7.2 Hz, 2 H, 29-H), 4.49 (ddd, $^3J_{25,26}$ = 5.2 Hz, $^4J_{25,27cis}$ = $^4J_{25,27trans}$ = 1.5 Hz, 2 H, 25-H), 4.52 (m, 1 H, 1-H), 4.84 (m, 1 H, 14-H), 5.07 (t, $^3J_{20,21}$ = 7.1 Hz, 1 H, 20-H), 5.26 (ddt, $^3J_{27trans,26}$ = 10.5 Hz, $^2J_{27trans,27cis}$ = $^4J_{27trans,25}$ = 1.4 Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.37 (ddt, $^3J_{27cis,26}$ = 17.3 Hz, $^2J_{27cis,27trans}$ = $^4J_{27cis,25}$ = 1.6 Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.56 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 11.0 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.70 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 7.5 Hz, 1 H, NH_a), 6.02 (ddt, $^3J_{26,27cis}$ = 17.2 Hz, $^3J_{26,27trans}$ = 10.5 Hz, $^3J_{26,25}$ = 5.3 Hz, 1 H, 26-H), 6.81 (d, $^3J_{9,8}$ = 8.6 Hz, 2 H, 9-H), 6.89 (dd, $^3J_{NHb,12b}$ = 6.5 Hz, $^3J_{NHb,12a}$ = 4.5 Hz, 1 H, NH_b), 7.10 (d, $^3J_{8,9}$ = 8.5 Hz, 2 H, 8-H), 7.30 (ddd, $^3J_{33,32}$ = $^3J_{33,34}$ = 7.4 Hz, $^4J_{33,35}$ = 1.0 Hz, 2 H, 33-H), 7.39 (dd, $^3J_{34,33}$ = $^3J_{34,35}$ = 7.4 Hz, 2 H, 34-H), 7.57 (d, $^3J_{32,33}$ = 7.3 Hz, 1 H, 32-H), 7.58 (d, $^3J_{32',33'}$ = 7.3 Hz, 1 H, 32-H'), 7.75 (d, $^3J_{35,34}$ = 7.5 Hz, 2 H, 35-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.6 (q, C-19), 17.8 (q, C-2), 20.0 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 27.4 (t, C-21), 30.8 (q, C-4), 32.1 (t, C-23), 32.7 (t, C-6), 33.6 (t, C-16), 35.4 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 47.1, 47.1 (2 d, C-1, C-30), 57.0 (d, C-5), 62.7 (t, C-24), 67.0 (t, C-29), 68.8 (t, C-25), 71.9 (d, C-14), 114.7 (s, C-9), 117.6 (t, C-27), 119.9 (d, C-35), 125.1, 125.3 (2d, C-20, C-32), 127.0 (d, C-33), 127.7 (d, C-34), 128.8 (s, C-7), 129.7 (d, C-8), 133.2 (d, C-26), 133.8 (s, C-18), 141.2, 143.8, 143.7 (3 s, C-31, C-31', C-36), 155.8, 157.4 (2 s, C-10, C-28), 169.2, 170.0, 174.2 (3 s, C-3, C-11, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = +32.9° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₄₄ H ₅₅ N ₃ O ₈ | Ber. | C 70.10 | H 7.35 | N 5.57 |
| (753.92) | Gef. | C 69.61 | H 7.27 | N 5.39 |

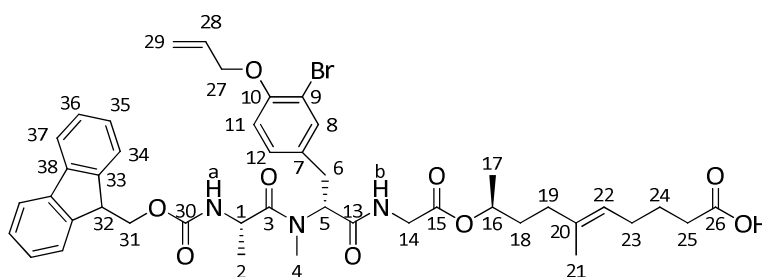
HRMS (CI):

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₉ H ₄₆ N ₃ O ₆ ⁺ [M–Fmoc+2H] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 532.3381 | 532.3375 |

(9S,5E)-9-((S)-(N-9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycinyloxy)-6-methyldec-5-ensäure (24a)

Gemäß **AAV 10** wurden 119 mg (143 μmol) Alkohol **23a** in 1 ml Aceton mit 0.14 ml (429 μmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 30 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6, + 1 % AcOH) wurden 78.6 mg (92.8 μmol , 65 % d. Th.) Säure **24a** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 1:1 1 % AcOH, R_f (**24a**) = 0.22]



24a

Hauptrotamer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.95 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.20 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.54 (s, 3 H, 21-H), 1.58–1.74 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.95–2.06 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.23 (t, $^3J_{25,24}$ = 7.6 Hz, 2 H, 25-H), 2.89 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.2 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 11.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.99 (s, 3 H, 4-H), 3.41 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.3 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.66 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14a,\text{NHb}}$ = 4.4 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.17–4.26 (sh, 2 H, 14-H_b, 32-H), 4.32 (m, 2 H, 31-H), 4.56 (ddd, $^3J_{27,28}$ = 4.8 Hz, $^4J_{27,29\text{cis}}$ = $^4J_{27,29\text{trans}}$ = 1.4 Hz, 2 H, 27-H), 4.66 (m, 1 H, 1-H), 4.78 (m, 1 H, 16-H), 5.02 (t, $^3J_{22,23}$ = 6.8 Hz, 1 H, 22-H), 5.29 (ddt, $^3J_{29\text{trans},28}$ = 10.6 Hz, $^2J_{29\text{trans},29\text{cis}}$ = $^4J_{29\text{trans},27}$ = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.45 (ddt, $^3J_{29\text{cis},28}$ = 17.2 Hz, $^2J_{29\text{cis},29\text{trans}}$ = $^4J_{29\text{cis},27}$ = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.61 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 11.1 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.90 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH_a), 6.03 (ddt, $^3J_{28,29\text{cis}}$ = 17.2 Hz, $^3J_{28,29\text{trans}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{28,27}$ = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.80 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.03 (m, 1 H, NH_b), 7.09 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 1.7 Hz, 1 H, 12-H), 7.30 (dd, $^3J_{35,34}$ = $^3J_{35,36}$ = 7.5 Hz, 2 H, 35-H), 7.35 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.39 (dd, $^3J_{36,35}$ = $^3J_{36,37}$ = 7.5 Hz, 2 H, 36-H), 7.57 (d, $^3J_{34,35}$ = 7.2 Hz, 1 H, 34-H), 7.58 (d, $^3J_{34',35'}$ = 7.5 Hz, 1 H, 34-H'), 7.75 (d, $^3J_{37,36}$ = 7.5 Hz, 2 H, 37-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 15.4 (q, C-21), 18.0 (q, C-2), 20.3 (q, C-17), 24.8 (t, C-24), 27.0 (t, C-23), 30.9 (q, C-4), 32.5 (t, C-6), 33.1, 33.3 (2 t, C-18, C-25), 35.5 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 47.0, 47.1 (2 d, C-1, C-32), 57.0 (d, C-5), 67.3 (t, C-31), 69.7 (t, C-27), 71.7 (d, C-16), 112.1 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 120.0 (d, C-37), 124.5 (d, C-22), 125.1 (d, C-34), 127.1 (d, C-35), 127.7 (d, C-36), 128.7 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 133.5 (d, C-8), 134.6 (s, C-20), 141.2, 143.6, 143.8 (3s, C-33, C-33', C-38), 153.7, 156.3 (2 s, C-10, C-30), 169.3, 169.9, 174.5 (3 s, C-3, C-13, C-15), 177.0 (s, C-26).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.02 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.28 (d, ³J_{17,16} = 6.8 Hz, 3 H, 17-H), 1.55 (s, 3 H, 21-H), 3.12 (s, 3 H, 4-H), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.79 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.7 Hz, ³J_{14a,NHb} = 3.0 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.39 (m, 2 H, 31-H), 4.49 (ddd, ³J_{27,28} = 5.3 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.3 Hz, 2 H, 27-H), 5.14 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.38 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.2 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 6.72 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 31.7 (q, C-4), 40.8 (t, C-14), 69.5 (t, C-27), 114.8 (d, C-11), 125.2 (d, C-34).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +27.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₄₄ H ₅₂ BrN ₃ O ₉ | Ber. | C 62.41 | H 6.19 | N 4.96 |
| (846.80) | Gef. | C 62.79 | H 6.29 | N 4.75 |

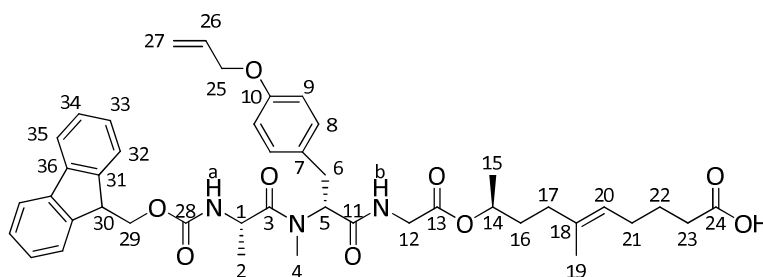
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₄₄ H ₅₃ BrN ₃ O ₉ ⁺ [M+H] ⁺ | 846.2960 | 846.2969 |

(9S,5E)-9-((S)-(N-9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-glycinyloxy)-6-methyldec-5-ensäure (24b)

Gemäß **AAV 10** wurden 1.87 g (2.48 mmol) Alkohol **23b** in 17 ml Aceton mit 2.50 ml (7.50 mmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 15 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6, + 1 % AcOH) wurden 1.27 g (1.65 mmol, 67 % d. Th.) Säure **24b** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, 6:4, 1:1 1 % AcOH, R_f (**24b**) = 0.25]



24b

Hauptrotamer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.87 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.20 (d, ³J_{15,14} = 6.2 Hz, 3 H, 15-H), 1.54 (s, 3 H, 19-H), 1.59–1.74 (sh, 4 H, 16-H, 22-H), 1.94–2.04 (sh, 4 H, 17-H, 21-H), 2.25 (t, ³J_{23,22} = 7.6 Hz, 2 H, 23-H), 2.93 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.2 Hz, ³J_{6a,5} = 11.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-

H), 3.41 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.69 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.9$ Hz, $^3J_{12a,NHb} = 4.7$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.16–4.25 (sh, 2 H, 12-H_b, 30-H), 4.32 (d, $^3J_{29,30} = 7.3$ Hz, 2 H, 29-H), 4.49 (ddd, $^3J_{25,26} = 5.2$ Hz, $^4J_{25,27cis} = ^4J_{25,27trans} = 1.5$ Hz, 2 H, 25-H), 4.61 (dq, $^3J_{1,NHa} = ^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, 1 H, 1-H), 4.80 (m, 1 H, 14-H), 5.03 (t, $^3J_{20,21} = 6.8$ Hz, 1 H, 20-H), 5.26 (ddt, $^3J_{27trans,26} = 10.5$ Hz, $^2J_{27trans,27cis} = ^4J_{27trans,25} = 1.3$ Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.38 (ddt, $^3J_{27cis,26} = 17.3$ Hz, $^2J_{27cis,27trans} = ^4J_{27cis,25} = 1.6$ Hz, 1 H, 27-H_{cis}), 5.63 (dd, $^3J_{5,6a} = 11.3$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.92 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_a), 6.02 (ddt, $^3J_{26,27cis} = 17.3$ Hz, $^3J_{26,27trans} = 10.5$ Hz, $^3J_{26,25} = 5.3$ Hz, 1 H, 26-H), 6.81 (d, $^3J_{9,8} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H), 6.96 (dd, $^3J_{NHb,12b} = 6.7$ Hz, $^3J_{NHb,12a} = 4.7$ Hz, 1 H, NH_b), 7.10 (d, $^3J_{8,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 8-H), 7.30 (dd, $^3J_{33,32} = ^3J_{33,34} = 7.5$ Hz, 2 H, 33-H), 7.39 (dd, $^3J_{34,33} = ^3J_{34,35} = 7.4$ Hz, 2 H, 34-H), 7.57 (d, $^3J_{32,33} = 7.3$ Hz, 1 H, 32-H), 7.58 (d, $^3J_{32',33'} = 7.4$ Hz, 1 H, 32-H'), 7.75 (d, $^3J_{35,34} = 7.5$ Hz, 2 H, 35-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.5 (q, C-19), 17.9 (q, C-2), 20.2 (q, C-15), 24.8 (t, C-22), 27.0 (t, C-21), 30.8 (q, C-4), 32.8 (t, C-6), 33.2, 33.3 (2 t, C-16, C-23), 35.5 (t, C-17), 41.3 (t, C-12), 47.0, 47.2 (2 d, C-1, C-30), 57.2 (d, C-5), 67.3 (t, C-29), 68.8 (t, C-25), 71.8 (d, C-14), 114.8 (s, C-9), 117.6 (t, C-27), 120.0 (d, C-35), 124.4 (d, C-20), 125.1 (d, C-32), 127.0 (d, C-33), 127.7 (d, C-34), 128.8 (s, C-7), 129.7 (d, C-8), 133.2 (d, C-26), 134.7 (s, C-18), 141.2, 143.6, 143.8 (3 s, C-31, C-31', C-36), 156.3, 157.4 (2 s, C-10, C-28), 169.3, 170.2, 174.5 (3 s, C-3, C-11, C-13), 177.3 (s, C-24).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.93 (d, $^3J_{2,1} = 7.2$ Hz, 3 H, 2-H), 1.28 (d, $^3J_{15,14} = 6.7$ Hz, 3 H, 15-H), 1.56 (s, 3 H, 19-H), 2.44 (t, $^3J_{23,22} = 7.3$ Hz, 2 H, 23-H), 3.10 (s, 3 H, 4-H), 3.29 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.4$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.11 (ddt, $^3J_{27trans,26} = 10.5$ Hz, $^2J_{27trans,27cis} = ^4J_{27trans,25} = 1.4$ Hz, 1 H, 27-H_{trans}), 5.83 (ddt, $^3J_{26,27cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{26,27trans} = 10.5$ Hz, $^3J_{26,25} = 5.2$ Hz, 1 H, 26-H), 6.77 (d, $^3J_{9,8} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 20.6 (q, C-15), 68.8 (t, C-25), 114.9 (s, C-9), 117.3 (t, C-27), 129.9 (d, C-8).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +36.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

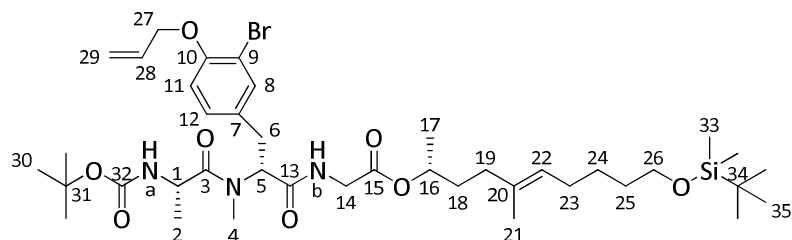
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₄₄ H ₅₄ N ₃ O ₉ ⁺ [M+H] ⁺ | 768.3876 | 768.3855 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2R,5E)-10-(tert-butyldimethylsiloxy)-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (25)

Gemäß **AAV 3** wurden 3.51 g (6.31 mmol) Tripeptid **9a** in 50 ml THF/MeOH (3:1) mit 159 mg (6.63 mmol) LiOH in 13 ml dest. H₂O umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde die erhaltene Rohsäure nach **AAV 8** in 51 ml abs. CH₂Cl₂ mit 2.28 g (7.57 mmol) Alkohol (**R**)-**4**, 77 mg (0.630 mmol) DMAP sowie 1.56 g (7.57 mmol) DCC in 23 ml abs. CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3, 6:4)

wurden 4.29 g (5.20 mmol, 82 % d. Th.) lineares Depsipeptid **25** als farbloses, viskoses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 7:3, R_f (**25**) = 0.12]



25

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, 33-H), 0.89 (s, 9 H, 35-H), 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.31–1.42 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.50 (m, 2 H, 25-H), 1.55–1.61 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.70 (m, 1 H, 18-H_b), 1.91–2.03 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.89 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 11.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3H, 4-H), 3.34 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.59 (t, ³J_{26,25} = 6.5 Hz, 2 H, 26-H), 3.79 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 5.0 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.12 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.0 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.7 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.42 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.55 (ddd, ³J_{27,28} = 5.0 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.90 (m, 1 H, 16-H), 5.11 (tq, ³J_{22,23} = 7.1 Hz, ⁴J_{22,21} = 1.1 Hz, 1 H, 22-H), 5.22 (d, ³J_{NHa,1} = 7.0 Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.43 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.2 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.55 (dd, ³J_{5,6a} = 10.9 Hz, ³J_{5,6b} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.2 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.5 Hz, ³J_{28,27} = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.78 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.89 (dd, ³J_{NHb,14b} = 6.1 Hz, ³J_{NHb,14a} = 5.0 Hz, 1 H, NH_b), 7.07 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = –5.3 (q, C-33), 15.9 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 18.4 (s, C-34), 19.8 (q, C-17), 26.0, 26.0 (t, C-24, q, C-35), 27.6 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.8 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 32.5 (t, C-25), 34.2 (t, C-18), 35.3 (t, C-19), 41.3 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 56.7 (d, C-5), 63.2 (t, C-26), 69.7 (t, C-27), 72.3 (d, C-16), 79.9 (s, C-31), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 125.1 (d, C-22), 128.6 (d, C-12), 130.8 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 133.4 (d, C-8), 133.9 (s, C-20), 153.6, 155.7 (2s, C-10, C-32), 169.0, 169.9, 174.7 (3s, C-3, C-13, C-15).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +30.1° (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₄₀ H ₆₆ BrN ₃ O ₈ Si | Ber. | C 58.24 | H 8.06 | N 5.09 |
| (824.96) | Gef. | C 58.06 | H 8.21 | N 5.01 |

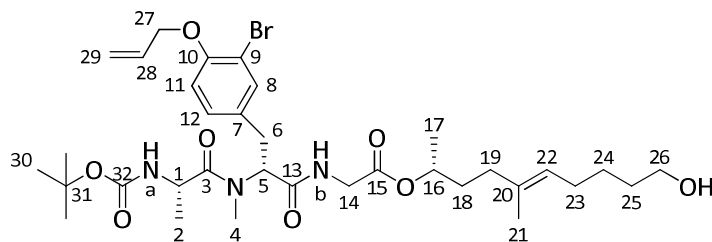
HRMS (CI):

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₆ H ₅₉ BrN ₃ O ₈ Si ⁺ [M–C ₄ H ₉ +2H] ⁺ | 768.3249 | 768.3248 |

(S)-(N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-(R)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycin-(2R,5E)-10-hydroxy-5-methyl-dec-5-en-2-ylester (26)

Gemäß **AAV 9a** wurden 4.34 g (5.26 mmol) geschützter Alkohol **25** in 6.3 ml abs. THF mit 6.30 ml (6.30 mmol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6) wurden 3.27 g (4.60 mmol, 88 % d. Th.) Alkohol **26** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**26**) = 0.20]



26

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.94 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.36–1.40 (sh, 11 H, 24-H, 30-H), 1.53 (m, 2 H, 25-H), 1.57 (s, 3 H, 21-H), 1.61 (m, 1 H, 18-H_a), 1.71 (m, 1 H, 18-H_b), 1.97–2.05 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.89 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.1 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.00 (s, 3 H, 4-H), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.61 (t, $^3J_{26,25}$ = 6.6 Hz, 2 H, 26-H), 3.74 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14a,NHb}$ = 4.8 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.16 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14b,NHb}$ = 6.7 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (dq, $^3J_{1,NHa}$ = 6.3 Hz, $^3J_{1,2}$ = 6.1 Hz, 1 H, 1-H), 4.56 (ddd, $^3J_{27,28}$ = 4.9 Hz, $^4J_{27,29cis}$ = $^4J_{27,29trans}$ = 1.4 Hz, 2 H, 27-H), 4.87 (m, 1 H, 16-H), 5.10 (t, $^3J_{22,23}$ = 6.7 Hz, 1 H, 22-H), 5.25 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 6.4 Hz, 1 H, NH_a), 5.28 (ddt, $^3J_{29trans,28}$ = 10.6 Hz, $^2J_{29trans,29cis}$ = $^4J_{29trans,27}$ = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.44 (ddt, $^3J_{29cis,28}$ = 17.2 Hz, $^2J_{29cis,29trans}$ = $^4J_{29cis,27}$ = 1.5 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.55 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 10.8 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, $^3J_{28,29cis}$ = 17.2 Hz, $^3J_{28,29trans}$ = 10.3 Hz, $^3J_{28,27}$ = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.78 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.05–7.09 (sh, 2 H, NH_b, 12-H), 7.34 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.6 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 27.4 (t, C-23), 28.2 (q, C-30), 30.7 (q, C-4), 32.1, 32.2 (2t, C-6, C-25), 33.6 (t, C-18), 35.3 (t, C-19), 41.2 (t, C-14), 46.5 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 62.6 (t, C-26), 69.6 (t, C-27), 71.8 (d, C-16), 79.9 (s, C-31), 111.9 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.6 (t, C-29), 125.2 (d, C-22), 128.6 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.5 (d, C-28), 133.4 (d, C-8), 133.7 (s, C-20), 153.6, 155.7 (2 s, C-10, C-32), 169.2, 169.9, 174.6 (3 s, C-3, C-13, C-15).

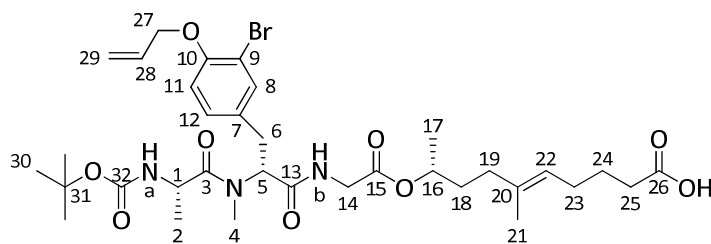
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +33.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₂ BrN ₃ O ₈ ⁺ [M+2H] ⁺ | 711.3089 | 711.3090 |

(9*R*,5*E*)-9-((*S*)-(N-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl)-(*R*)-(O-allyl-3-bromo-N-methyl-tyrosyl)-glycinyloxy)-6-methyldec-5-ensäure (27)

Gemäß **AAV 10** wurden 3.31 g (4.66 mmol) Alkohol **26** in 33 ml Aceton mit 4.65 ml (14.0 mmol) 3 M Jones-Reagenz umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 20 min) wurde die Reaktion mit Isopropanol abgebrochen. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1) wurden 2.28 g (3.15 mmol, 68 % d. Th.) Säure **27** als farbloses Öl erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**27**) = 0.12]



27

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.94 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.22 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.40 (s, 9 H, 30-H), 1.55–1.76 (sh, 7 H, 21-H, 18-H, 24-H), 1.98–2.06 (sh, 4 H, 19-H, 23-H), 2.31 (m, 2 H, 25-H), 2.90 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.1 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 11.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3H, 4-H), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.87 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 17.9 Hz, $^3J_{14a,NHb}$ = 5.2 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.05 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 18.2 Hz, $^3J_{14b,NHb}$ = 5.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.49 (m, 1 H, 1-H), 4.55 (ddd, $^3J_{27,28}$ = 4.9 Hz, $^4J_{27,29cis}$ = $^4J_{27,29trans}$ = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.88 (m, 1 H, 16-H), 5.08 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 5.28 (ddt, $^3J_{29trans,28}$ = 10.6 Hz, $^2J_{29trans,29cis}$ = $^4J_{29trans,27}$ = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.37 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 7.2 Hz, 1 H, NH_a), 5.43 (ddt, $^3J_{29cis,28}$ = 17.3 Hz, $^2J_{29cis,29trans}$ = $^4J_{29cis,27}$ = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 5.57 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 10.9 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, $^3J_{28,29cis}$ = 17.2 Hz, $^3J_{28,29trans}$ = 10.7 Hz, $^3J_{28,27}$ = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.78 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.96 (dd, $^3J_{NHb,14a}$ = 6.0 Hz, $^3J_{NHb,14b}$ = 5.0 Hz, 1H, NH_b), 7.07 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-21), 17.6 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 24.7 (t, C-24), 27.0 (t, C-23), 28.3 (q, C-30), 30.9 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 33.2 (t, C-25), 33.6 (t, C-18), 35.4 (t, C-19), 41.4 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 56.8 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 71.9 (d, C-16), 80.1 (s, C-31), 112.0 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 124.3 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.7 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 133.4 (d, C-8), 134.8 (s, C-20), 153.7, 155.8 (2 s, C-10, C-32), 169.0, 169.9, 174.9 (3 s, C-3, C-13, C-15), 177.3 (s, C-26).

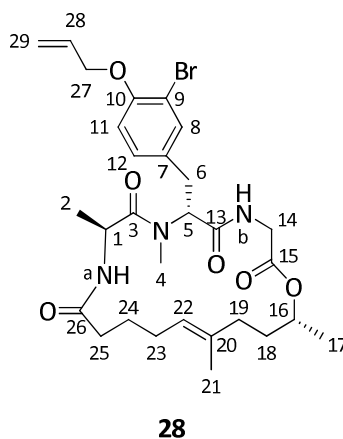
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +27.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₅₀ BrN ₃ O ₉ ⁺ [M] ⁺ | 723.2730 | 723.2742 |

(6R,9S,19R,15E)-6-(4-Allyloxy-3-bromo-benzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (28)

Gemäß **AAV 11** wurden 882 mg (1.22 mmol) Cyclisierungsvorstufe **27** in 8.5 ml abs. CH₂Cl₂ und 247 mg (1.34 mmol) PFP in 3.7 ml abs. CH₂Cl₂ mit 257 mg (1.34 mmol) EDC·HCl umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der resultierende Aktivester mit 12.2 ml CH₂Cl₂/TFA (4:1) versetzt. Nach beendeter Boc-Entschützung (DC-Kontrolle, 1 h 50 min) wurde die Reaktionsmischung mit 18 ml CH₂Cl₂ verdünnt und über 1 h zu 488 ml eines Zweiphasengemischs aus CHCl₃ und ges. NaHCO₃-Lösung (1:7) hinzuge tropft. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6, 3:7) wurden 333 mg (0.549 mmol, 45 % d. Th.) cyclisches Depsipeptid **28** als farbloser, glänzender Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 3:7, R_f (**28**) = 0.23]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.21 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.30 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.45–1.53 (sh, 4 H, 24-H_a, 21-H), 1.58–1.84 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_b), 1.94–2.19 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.80 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 6.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.87 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.2 Hz, ³J_{6b,5} = 8.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.45 (dd, ²J_{14a,14b} = 18.3 Hz, ³J_{14a,NHb} = 2.9 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.47 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.3 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.4 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.57 (ddd, ³J_{27,28} = 5.0 Hz, ⁴J_{27,29cis} = ⁴J_{27,29trans} = 1.5 Hz, 2 H, 27-H), 4.85–5.03 (sh, 3 H, 1-H, 22-H, 16-H), 5.29 (ddt, ³J_{29trans,28} = 10.6 Hz, ²J_{29trans,29cis} = ⁴J_{29trans,27} = 1.4 Hz, 1 H, 29-H_{trans}), 5.35 (dd, ³J_{5,6b} = 8.9 Hz, ³J_{5,6a} = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.46 (ddt, ³J_{29cis,28} = 17.3 Hz, ²J_{29cis,29trans} = ⁴J_{29cis,27} = 1.6 Hz, 1 H, 29-H_{cis}), 6.04 (ddt, ³J_{28,29cis} = 17.2 Hz, ³J_{28,29trans} = 10.6 Hz, ³J_{28,27} = 5.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.71 (dd, ³J_{NHb,14b} = 9.3 Hz, ³J_{NHb,14a} = 2.6 Hz, 1 H, NH_b), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.02 (d, ³J_{NHa,1} = 8.7 Hz, 1 H, NH_a), 7.09 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.40 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.6 (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 20.4 (q, C-17), 26.3 (t, C-24), 26.8 (t, C-23), 30.0 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.5 (t, C-18), 34.9, 35.1 (2 t, C-19, C-25), 40.6 (t, C-14), 45.3 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 69.7 (t, C-27), 70.6 (d, C-16), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-29), 126.2 (d, C-22), 128.9 (d, C-12), 130.4 (s, C-7), 132.6 (d, C-28), 133.8 (d, C-8), 134.0 (s, C-20), 153.8 (s, C-10), 169.3, 170.7, 172.8, 173.2 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**28**) = 6.07 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Schmelzbereich: 79–84°C

Elementaranalyse:

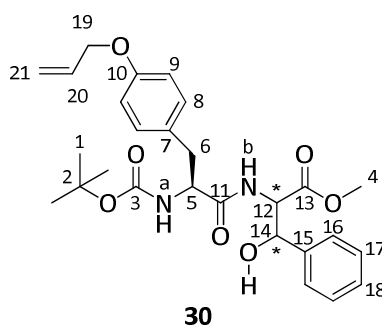
| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₉ H ₄₀ BrN ₃ O ₆ | Ber. | C 57.42 | H 6.65 | N 6.93 |
| (606.55) | Gef. | C 57.58 | H 6.46 | N 7.00 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₉ H ₄₀ BrN ₃ O ₆ ⁺ [M] ⁺ | 605.2095 | 605.2094 |

((S)-N-tert-Butoxycarbonyl-O-allyl-tyrosyl)-2-amino-3-hydroxy-3-phenyl-propansäure-methyl-ester (30**)**

Gemäß **AAV 12** wurden 392 mg (1.00 mmol) Dipeptid in 5 ml abs. THF mit 0.51 ml (3.60 mmol) DIPA in 6 ml abs. THF, 2.19 ml (3.50 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 0.12 ml (1.19 mmol) Benzaldehyd in 2.5 ml abs. THF umgesetzt. Die Reaktion wurde bei –70°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1) wurden 347 mg (0.696 mmol, 70 % d. Th.) Diastereomerenmisch **30** als farbloser Schaum erhalten. Weiterhin wurden 88 mg einer Mischfraktion (4:6) aus Produkt **30** (0.076 μmol, 8 % d. Th.) und Edukt (0.128 mmol, 13 % d. Th.) erhalten. Die 2 Hauptdiastereomeren liegen im Verhältnis 6:4 vor.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**30**) = 0.30]



Diastereomerenmisch

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.39 (s, 9 H, 1-H), 2.90–3.02 (m, 2 H, 6-H), 3.62 (s, 1.3 H, 4-H), 3.64–3.70 (sh, 2.3 H, 4-H, OH), 4.28–4.34 (sh, 1.4 H, OH, 5-H), 4.50 (ddd, ³J_{19,20} = 5.3 Hz, ⁴J_{19,21cis} = ⁴J_{19,21trans} = 1.5 Hz, 2 H, 19-H), 4.91 (dd, ³J_{12,NHb} = 7.4 Hz, ³J_{12,14} = 3.7 Hz, 0.4 H, 12-H), 4.93 (dd, ³J_{12,NHb} = 7.8 Hz, ³J_{12,14} = 3.8 Hz, 0.6 H, 12-H), 4.97 (d, ³J_{NHa,5} = 7.7 Hz, 1 H, NH_a), 5.13 (dd, ³J_{14,OH} = 5.5 Hz, ³J_{14,12} = 3.7 Hz, 0.4 H, 14-H), 5.20 (dd, ³J_{14,OH} = 5.5 Hz, ³J_{14,12} = 3.7 Hz, 0.6 H, 14-H), 5.26 (ddt, ³J_{21trans,20} = 10.5 Hz, ²J_{21trans,21cis} = ⁴J_{21trans,19} = 1.5 Hz, 0.4 H, 21-H_{trans}), 5.27 (ddt, ³J_{21trans,20}

= 10.5 Hz, $^2J_{21trans,21cis} = ^4J_{21trans,19} = 1.4$ Hz, 0.6 H, 21-H_{trans}), 5.39 (ddt, $^3J_{21cis,20} = 17.3$ Hz, $^2J_{21cis,21trans} = ^4J_{21cis,19} = 1.5$ Hz, 0.4 H, 21-H_{cis}), 5.40 (ddt, $^3J_{21cis,20} = 17.3$ Hz, $^2J_{21cis,21trans} = ^4J_{21cis,19} = 1.5$ Hz, 0.6 H, 21-H_{cis}), 6.03 (ddt, $^3J_{20,21cis} = 17.3$ Hz, $^3J_{20,21trans} = 10.5$ Hz, $^3J_{20,19} = 5.3$ Hz, 0.4 H, 20-H), 6.04 (ddt, $^3J_{20,21cis} = 17.3$ Hz, $^3J_{20,21trans} = 10.5$ Hz, $^3J_{20,19} = 5.3$ Hz, 0.6 H, 20-H), 6.67 (d, $^3J_{NHb,12} = 7.1$ Hz, 0.4 H, NH_b), 6.71 (d, $^3J_{NHb,12} = 7.7$ Hz, 0.6 H, NH_b), 6.80–6.86 (sh, 2 H, 9-H), 7.08 (d, $^3J_{8,9} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H), 7.18 (m, 2 H, 16-H), 7.27–7.32 (sh, 3 H, 17-H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 28.2$ (4 q, C-1), 37.2, 37.4 (4 t, C-6), 52.4, 52.4 (4 q, C-4), 55.9, 56.1 (4 d, C-5), 58.3, 58.8, 59.1 (4 d, C-12), 68.8 (4 t, C-19), 74.3, 74.6 (4 d, C-14), 80.5 (4 s, C-2), 114.9, 115.0 (4 d, C-9), 117.6, 117.6, 117.7 (4 t, C-21), 125.8, 125.9 (4 d, C-16), 128.0, 128.1, 128.1 (4 d, C-18), 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6 (4 s, C-7, 4 d, C-17), 130.2, 130.3 (4 d, C-8), 133.2, 133.3 (4 d, C-20), 138.9, 138.9, 139.4 (4 s, C-15), 155.4, 157.6, 157.7 (8 s, C-3, C-10), 169.3, 169.6, 170.4, 171.6 172.3, 172.7 (8 s, C-11, C-13).

Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₇ | Ber. | C 65.04 | H 6.87 | N 5.62 |
| (498.57) | Gef. | C 65.24 | H 6.98 | N 5.55 |

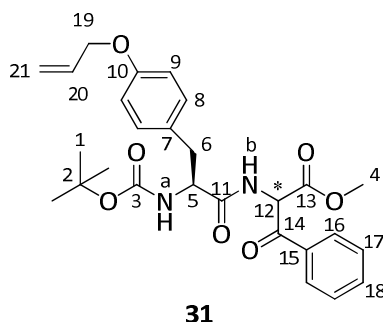
HRMS (CI):

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₇ H ₃₅ N ₂ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 499.2439 | 499.2447 |

((S)-N-tert-Butoxycarbonyl-O-allyl-tyrosyl)-2-amino-3-oxo-3-phenyl-propansäure-methylester (**31**)

Gemäß **AAV 13** wurden 305 mg (612 μmol) Aldolprodukt **30** in 15 ml abs. CH₂Cl₂ mit 310 mg (731 μmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 1 h) wurde die Reaktion aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4). Es wurden 265 mg (534 μmol , 87 % d. Th.) gewünschtes Keton **31** als farbloser Schaum erhalten. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 1:1 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 1:1, R_f (**31**) = 0.43]



Diastereomerengemisch

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.41$ (s, 9 H, 1-H), 3.03 (m, 2 H, 6-H), 3.69 (s, 3 H, 4-H), 4.44 (m, 1 H, 5-H), 4.47 (dt, $^3J_{19,20} = 5.4$ Hz, $^4J_{19,21cis} = ^4J_{19,21trans} = 1.4$ Hz, 1 H, 19-H), 4.50 (ddd, $^3J_{19,20} = 5.3$ Hz, $^4J_{19,21cis} = ^4J_{19,21trans} = 1.4$ Hz, 1 H, 19-H), 4.93 (bs, 0.5 H, NH_a), 5.00 (bs, 0.5 H, NH_a), 5.26

(ddt, $^3J_{21trans,20} = 10.5$ Hz, $^2J_{21trans,21cis} = ^4J_{21trans,19} = 1.4$ Hz, 0.5 H, 21-H_{trans}), 5.27 (ddt, $^3J_{21trans,20} = 10.5$ Hz, $^2J_{21trans,21cis} = ^4J_{21trans,19} = 1.4$ Hz, 0.5 H, 21-H_{trans}), 5.39 (ddt, $^3J_{21cis,20} = 17.3$ Hz, $^2J_{21cis,21trans} = ^4J_{21cis,19} = 1.6$ Hz, 0.5 H, 21-H_{cis}), 5.40 (ddt, $^3J_{21cis,20} = 17.3$ Hz, $^2J_{21cis,21trans} = ^4J_{21cis,19} = 1.6$ Hz, 0.5 H, 21-H_{cis}), 6.07 (ddt, $^3J_{20,21cis} = 17.4$ Hz, $^3J_{20,21trans} = 10.7$ Hz, $^3J_{20,19} = 5.4$ Hz, 1 H, 20-H), 6.12 (d, $^3J_{12,NHb} = 7.1$ Hz, 0.5 H, 12-H), 6.16 (d, $^3J_{12,NHb} = 7.4$ Hz, 0.5 H, 12-H), 6.79 (d, $^3J_{9,8} = 8.9$ Hz, 1 H, 9-H), 6.81 (d, $^3J_{9,8} = 9.1$ Hz, 1 H, 9-H), 7.07 (d, $^3J_{8,9} = 8.5$ Hz, 1 H, 8-H), 7.09 (d, $^3J_{8,9} = 8.8$ Hz, 1 H, 8-H), 7.25 (bs, 1 H, NH_b), 7.51 (m, 2 H, 17-H), 7.65 (m, 1 H, 18-H), 8.09 (d, $^3J_{16,17} = 7.4$ Hz, 1 H, 16-H), 8.11 (d, $^3J_{16,17} = 7.3$ Hz, 1 H, 16-H).

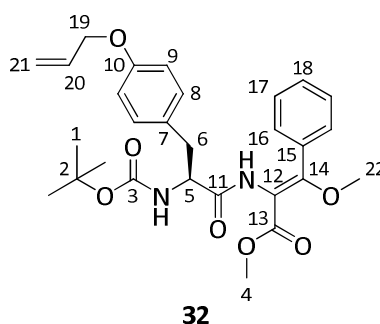
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 28.2$ (2 q, C-1), 37.2, 37.3 (2 t, C-6), 53.2 (2 q, C-4), 55.5, 55.6 (2 d, C-5), 57.8 (2 d, C-12), 68.8 (2 t, C-19), 80.3 (2 s, C-2), 114.9 (2 d, C-9), 117.6, 117.6 (2 t, C-21), 128.3 (2 s, C-7), 128.8 (2 d, C-17), 129.5 (2 d, C-16), 130.3, 130.3 (2 d, C-8), 133.3 (2 d, C-20), 133.9, 134.1 (2 s, C-15), 134.5, 134.5 (2 d, C-18), 155.3, 155.3, 157.7 (4 s, C-3, C-10), 166.7, 166.8, 171.2 (6 s, C-3, C-11, C-13), 190.7, 191.0 (2 s, C-14).

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₇ H ₃₃ N ₂ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 497.2282 | 497.2296 |

((S)-N-tert-Butoxycarbonyl-O-allyl-tyrosyl)-(E)-2-amino-3-methoxy-3-phenyl-acrylsäure-methyl-ester (32)

Zu einer Lösung von 248 mg (499 μmol) Dipeptid **31** in 2.5 ml abs. DMF wurden bei 0°C 22.0 mg (550 μmol) NaH (60 % in Mineralöl) zugegeben und für 1 h gerührt. Zur resultierenden gelbklaren Lösung wurden 62 μl (550 μmol) Methyltriflat zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde mit EE verdünnt, mit Wasser sowie mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3, 6:4, 1:1) wurden 195 mg (382 μmol , 77 % d. Th.) (E)-Enolether **32** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**32**) = 0.30]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.33$ (s, 9 H, 1-H), 2.89 (m, 2 H, 6-H), 3.51 (s, 3 H, 22-H), 3.80 (s, 3 H, 4-H), 4.19 (ddd, $^3J_{5,NHa} = 7.0$ Hz, $^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b} = 6.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.50 (dt, $^3J_{19,20} = 5.3$ Hz, $^4J_{19,21cis} = ^4J_{19,21trans} = 1.5$ Hz, 2 H, 19-H), 4.84 (bs, 1 H, NH_a), 5.27 (ddt, $^3J_{21trans,20} = 10.5$ Hz, $^2J_{21trans,21cis} = ^4J_{21trans,19} = 1.4$ Hz, 1 H, 21-H_{trans}), 5.39 (ddt, $^3J_{21cis,20} = 17.3$ Hz, $^2J_{21cis,21trans} = ^4J_{21cis,19}$

= 1.6 Hz, 1 H, 21-*H_{cis}*), 6.04 (ddt, $^3J_{20,21cis} = 17.3$ Hz, $^3J_{20,21trans} = 10.6$ Hz, $^3J_{20,29} = 5.3$ Hz, 1 H, 20-H), 6.81 (d, $^3J_{9,8} = 8.7$ Hz, 2 H, 9-H), 6.95 (s, 1 H, NH_b), 7.03 (d, $^3J_{8,9} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H), 7.26–7.39 (sh, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28.2 (q, C-1), 36.7 (t, C-6), 51.9 (q, C-4), 55.4 (d, C-5), 58.8 (q, C-22), 68.8 (t, C-19), 80.1 (s, C-2), 111.6 (s, C-12), 114.8 (d, C-9), 117.6 (t, C-21), 128.6, 128.7 (2 d, C-16, C-18), 130.0 (s, C-7), 130.0 (d, C-17), 130.4 (d, C-8), 131.5 (s, C-15), 133.2 (d, C-20), 155.3, 157.5 (2 s, C-3, C-10), 160.5 (s, C-14), 164.8 (s, C-13), 170.8 (s, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -42.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

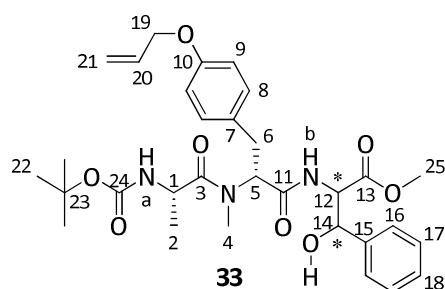
| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₇ | Ber. | C 65.87 | H 6.71 | N 5.49 |
| (510.58) | Gef. | C 66.30 | H 6.77 | N 5.40 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₈ H ₃₅ N ₂ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 511.2439 | 511.2466 |

((*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-alanyl)-((*R*)-*O*-allyl-*N*-methyl-tyrosyl)-2-amino-3-hydroxy-3-phenyl-propanoic acid methyl ester (33**)**

Gemäß **AAV 12** wurden 478 mg (1.00 mmol) Tripeptid **15a** in 7.5 ml abs. THF mit 0.65 ml (4.60 mmol) DIPA in 6.9 ml abs. THF, 2.81 ml (4.50 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 0.11 ml (1.10 mmol) Benzaldehyd in 2.2 ml abs. THF umgesetzt. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1) wurden 362 mg (0.620 mmol, 62 % d. Th.) Diastereomerenmischung **33** als farbloser Schaum erhalten.

[DC: PE/EE 1:1, R_f (**33**) = 0.21]



Diastereomerenmischung

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.82 (d, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 0.3 H, 2-H), 0.87 (d, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 1.5 H, 2-H), 0.91 (d, $^3J_{2,1} = 6.9$ Hz, 1.2 H, 2-H), 1.38 (s, 0.9 H, 22-H), 1.40 (s, 3.6 H, 22-H), 1.44 (s, 4.5 H, 22-H), 2.22 (s, 0.3 H, 4-H), 2.54 (s, 1.3 H, 4-H), 2.74–2.90 (sh, 2.4 H, 6-H_a, 4-H), 3.15 (m, 0.65 H, 6-H_b), 3.30 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.9$ Hz, 0.35 H, 6-H_b), 3.61 (s, 1 H, 25-H), 3.69 (s, 1.5 H, 25-H), 3.74 (s, 0.5 H, 25-H), 4.18 (m, 0.1 H, 1-H), 4.29 (m, 0.5 H, 1-H), 4.36 (m, 0.4 H, 1-H), 4.45 (ddd, $^3J_{19,20} = 5.1$ Hz, $^4J_{19,21cis} = ^4J_{19,21trans} = 1.5$ Hz, 0.2 H, 19-H), 4.46 (ddd, $^3J_{19,20} = 5.2$ Hz, $^4J_{19,21cis} = ^4J_{19,21trans} = 1.5$ Hz, 1 H, 19-H), 4.48 (ddd, $^3J_{19,20} = 5.0$ Hz, $^4J_{19,21cis} = ^4J_{19,21trans} = 1.5$ Hz,

0.8 H, 19-H), 4.78 (dd, $^3J_{12,\text{NHb}} = 7.5$ Hz, $^3J_{12,14} = 4.1$ Hz, 0.4 H, 12-H), 4.94 (dd, $^3J_{12,\text{NHb}} = 8.4$ Hz, $^3J_{12,14} = 5.7$ Hz, 0.5 H, 12-H), 5.06 (d, $^3J_{14,12} = 5.6$ Hz, 0.5 H, 14-H), 5.08 (m, 0.1 H, 12-H), 5.17 (d, $^3J_{14,12} = 4.0$ Hz, 0.4 H, 14-H), 5.22–5.27 (sh, 1.4 H, NH_a, 21-H_{trans}), 5.30 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 7.0$ Hz, 0.6 H, NH_a), 5.32–5.40 (sh, 1.6 H, 5-H, 21-H_{cis}, 14-H), 5.45 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.7$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.8$ Hz, 0.4 H, 5-H), 5.54 (dd, $^3J_{5,6a} = 11.2$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.5$ Hz, 0.1 H, 5-H), 6.00 (m, 1 H, 20-H), 6.75 (d, $^3J_{9,8} = 8.8$ Hz, 0.2 H, 9-H), 6.78 (d, $^3J_{9,8} = 8.7$ Hz, 1 H, 9-H), 6.80 (d, $^3J_{9,8} = 8.7$ Hz, 0.8 H, 9-H), 6.85 (d, $^3J_{\text{NHb},12} = 8.4$ Hz, 0.5 H, NH_b), 6.90 (d, $^3J_{\text{NHb},12} = 9.1$ Hz, 0.1 H, NH_b), 6.94 (d, $^3J_{\text{NHb},12} = 7.7$ Hz, 0.4 H, NH_b), 6.99 (d, $^3J_{8,9} = 9.3$ Hz, 0.3 H, 8-H), 7.02 (d, $^3J_{8,9} = 8.6$ Hz, 1 H, 8-H), 7.06 (d, $^3J_{8,9} = 8.6$ Hz, 0.7 H, 8-H), 7.25–7.35 (sh, 5 H, 16-H, 17-H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 16.7, 16.8, 17.3, 17.6$ (4 q, C-2), 28.3, 28.4 (4 q, C-22), 29.5, 30.2, 30.7, 31.0 (4 q, C-4), 31.9, 32.2, 32.4, 32.6 (4 t, C-6), 46.6, 46.7 (4 d, C-1), 52.2, 52.5, 52.5, 52.6 (4 q, C-25), 56.3, 56.7, 56.9, 57.4 (4 d, C-5), 57.7, 58.2, 58.3, 59.0 (4 d, C-12), 68.8 (4 t, C-19), 73.5, 73.6, 73.8, 74.7 (4 d, C-14), 80.0, 80.1, 80.2, 80.5 (4 s, C-23), 114.6, 114.7, 114.7 (4 d, C-9), 117.5, 117.6 (4 t, C-21), 125.6, 126.0, 126.4 (4 d, C-18), 127.6, 128.0, 128.1, 128.1 (4 d, C-16), 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.7, 128.8, 128.8 (4 s, C-7, 4 d, C-17), 129.6, 129.6, 129.7, 130.1 (4 d, C-8), 133.2, 133.2, 133.2, 133.3 (4 d, C-20), 139.1, 139.4, 139.7, 139.9 (4 s, C-15), 155.4, 155.5, 155.7, 156.1, 157.2, 157.3, 157.3, 157.4 (8 s, C-10, C-24), 169.8, 169.9, 170.3, 170.4, 170.5, 170.5, 170.6, 171.4, 174.3, 174.5 (12 s, C-3, C-11, C-13).

Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₁ H ₄₁ N ₃ O ₈ | Ber. | C 63.79 | H 7.08 | N 7.20 |
| (583.68) | Gef. | C 63.23 | H 6.94 | N 6.86 |

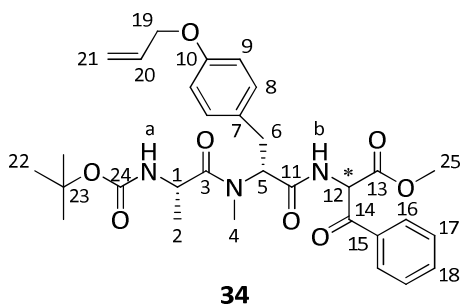
HRMS (CI):

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₁ H ₄₂ N ₃ O ₈ ⁺ [M+H] ⁺ | 584.2966 | 584.2987 |

((S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-((R)-O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-2-amino-3-oxo-3-phenylpropansäure-methylester (34)

Gemäß **AAV 13** wurden 565 mg (0.968 mmol) Aldolprodukt **33** in 19 ml abs. CH₂Cl₂ mit 492 mg (1.16 mmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 1 h) wurde die Reaktion aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EE 6:4, 1:1). Auf diese Weise wurden 410 mg (0.705 mmol, 73 % d. Th.) gewünschtes Keton **34** als farbloser Schaum erhalten. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 1:1 vor.

[DC: PE/EE 6:4, R_f (**34**) = 0.17]



Diastereomerengemisch

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.88 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 1.5 H, 2-H), 0.92 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.8 Hz, 1.5 H, 2-H), 1.40 (s, 4.5 H, 22-H), 1.41 (s, 4.5 H, 22-H), 2.78 (s, 1.2 H, 4-H), 2.90–2.99 (sh, 2.8 H, 4-H, 6-H_a), 3.26 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 10.1 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.7 Hz, 0.5 H, 6-H_b), 3.29 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 9.9 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.6 Hz, 0.5 H, 6-H_b), 3.70 (s, 1.7 H, 25-H), 3.71 (s, 1.3 H, 25-H), 4.38 (m, 0.5 H, 1-H), 4.44–4.53 (sh, 2.5 H, 1-H, 19-H), 5.25 (m, 1 H, 21-H_{trans}), 5.34–5.39 (sh, 2 H, NH_a, 21-H_{cis}), 5.52 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 10.7 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 6.0 Hz, 0.5 H, 5-H), 5.53 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 10.5 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 6.1 Hz, 0.5 H, 5-H), 6.01 (m, 1 H, 20-H), 6.10 (d, $^3J_{12,NHb}$ = 7.3 Hz, 0.5 H, 12-H), 6.16 (d, $^3J_{12,NHb}$ = 7.6 Hz, 0.5 H, 12-H), 6.79 (d, $^3J_{9,8}$ = 8.6 Hz, 1 H, 9-H), 6.80 (d, $^3J_{9,8}$ = 8.6 Hz, 1 H, 9-H), 7.08 (d, $^3J_{8,9}$ = 8.6 Hz, 2 H, 8-H), 7.40 (d, $^3J_{NHb,12}$ = 7.6 Hz, 0.5 H, NH_b), 7.42 (d, $^3J_{NHb,12}$ = 7.8 Hz, 0.5 H, NH_b), 7.49 (m, 2 H, 17-H), 7.62 (m, 1 H, 18-H), 8.04 (d, $^3J_{16,17}$ = 8.4 Hz, 1 H, 16-H), 8.07 (d, $^3J_{16,17}$ = 8.6 Hz, 1 H, 16-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 18.0, 18.0 (2 q, C-2), 28.3 (2 q, C-22), 30.9, 30.9 (2 q, C-4), 32.6 (2 t, C-6), 46.6 (2 d, C-1), 53.1, 53.2 (2 q, C-25), 57.1 (2 d, C-5), 57.8, 58.5 (2 d, C-12), 68.8 (2 t, C-15), 79.6 (2 s, C-23), 114.8, 114.8 (2 d, C-9), 117.6 (2 t, C-21), 128.6, 128.6 (2 s, C-7), 128.7, 128.8 (2 d, C-17), 129.3, 129.5 (2 d, C-16), 129.8, 129.8 (2 d, C-8), 133.2 (2 d, C-20), 134.0, 134.2 (2 d, C-18), 134.3, 134.4 (2 s, C-15), 155.2, 155.2, 157.4 (4 s, C-10, C-24), 166.7, 167.0 (2 s, C-13), 169.7, 169.9, 174.4, 174.5 (4 s, C-3, C-11), 190.6, 191.0 (2 s, C-14).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**34**) = 6.56 min

Elementaranalyse:

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₁ H ₃₉ N ₃ O ₈ | Ber. | C 64.10 | H 6.76 | N 7.22 |
| (581.27) | Gef. | C 64.05 | H 6.64 | N 7.19 |

HRMS (CI):

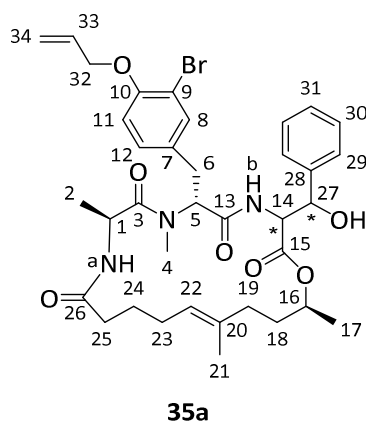
| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₁ H ₄₀ N ₃ O ₈ ⁺ [M+H] ⁺ | 582.2810 | 582.2810 |

(6R,9S,19S,E)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(hydroxy(phenyl)methyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (**35a**)

Gemäß **AAV 12** wurden 167 mg (0.275 mmol) Makrocyclus **20a** in 3.1 ml abs. THF mit 0.20 ml (1.40 mmol) DIPA in 4.1 ml abs. THF, 0.86 ml (1.38 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 56 μ l (0.550 mmol) Benzaldehyd in 1.1 ml abs. THF umgesetzt. Nach 1 h 30 min wurde die Reaktion bei -70°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7) konnte das Diastereomerengemisch **35a** (130 mg,

0.182 mmol, 66 % d. Th.) teilweise aufgetrennt werden. Es wurden drei Fraktionen als farbloser Schaum erhalten: 27.1 mg (0.038 mmol, 14 % d. Th.) Diastereomer 1 verunreinigt mit 4.3 mg (0.006 mmol, 2 % d. Th.) Vinylether **36a**, 49.2 mg (0.069 mmol, 25 % d. Th.) Diastereomer 2 und 49.2 mg (0.069 mmol, 25 % d. Th.) Diastereomer 3 und 4 (6:4). Außerdem wurden 23.4 mg einer Mischfraktion (1:1) aus Edukt **20a** (0.018 μ mol, 7 % d. Th.) und Produkt **35a** (0.018 μ mol, 7 % d. Th.) isoliert. Die Diastereomere 1 und 2 liegen zu den Diastereomeren 3 und 4 im Verhältnis 6:4 vor.

[DC: PE/EE 3:7, **35a** R_f (D1) = 0.40, R_f (D2) = 0.35, R_f (D3+4) = 0.29]



Diastereomer 1

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.01 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.30 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.51 (s, 3 H, 21-H), 1.62–1.74 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.88–2.20 (sh, 5 H, 24-H_b, 23-H, 19-H_a, 25-H_a), 2.30 (m, 1 H, 19-H_b), 2.39–2.40 (sh, 4 H, 4-H, 25-H_b), 2.65 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.4 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.4 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.38 (m, 1 H, 1-H), 4.53 (ddd, $^3J_{32,33}$ = 4.9 Hz, $^4J_{32,34cis}$ = $^4J_{32,34trans}$ = 1.5 Hz, 2 H, 32-H), 4.75 (m, 1 H, 16-H), 4.96 (m, 1 H, 22-H), 5.07 (d, $^3J_{14,NHb}$ = 9.4 Hz, 1 H, 14-H), 5.27 (ddt, $^3J_{34trans,33}$ = 10.6 Hz, $^2J_{34trans,34cis}$ = $^4J_{34trans,32}$ = 1.4 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.42 (ddt, $^3J_{34cis,33}$ = 17.3 Hz, $^2J_{34cis,34trans}$ = $^4J_{34cis,32}$ = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.56–5.60 (sh, 2 H, 5-H, 27-H), 6.01 (ddt, $^3J_{33,34cis}$ = 17.2 Hz, $^3J_{33,34trans}$ = 10.3 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.0 Hz, 1 H, 33-H), 6.42 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 5.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.73 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.80 (d, $^3J_{NHb,14}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH_b), 6.99 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.4 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.21 (m, 1 H, 31-H), 7.24 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.31 (m, 2 H, 30-H), 7.41 (d, $^3J_{29,30}$ = 7.3 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.2 (q, C-21), 15.8 (q, C-2), 20.2 (q, C-17), 23.1 (t, C-24), 27.5 (t, C-23), 30.3 (q, C-4), 31.8 (t, C-6), 33.0 (t, C-18), 34.8 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 46.0 (d, C-1), 56.4 (d, C-5), 58.7 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 71.8 (d, C-16), 72.8 (d, C-27), 111.9 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 124.7 (d, C-22), 125.6 (d, C-29), 127.1 (d, C-31), 128.1 (d, C-30), 128.4 (d, C-12), 130.1 (s, C-7), 132.6 (d, C-33), 133.2 (d, C-8), 134.3 (s, C-20), 140.7 (s, C-28), 153.5 (s, C-10), 169.4, 169.9, 174.1, 175.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Diastereomer 2

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.99 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.51 (s, 3 H, 21-H), 1.55–1.73 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.84–2.20 (sh, 6 H, 24-H_b, 23-H, 19-H, 25-H_a), 2.33–2.41 (sh, 4 H, 4-H, 25-H_b), 2.66 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.5 Hz, ³J_{6a,5} = 11.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.38 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.6 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.41 (m, 1 H, 1-H), 4.53 (ddd, ³J_{32,33} = 5.0 Hz, ⁴J_{32,34cis} = ⁴J_{32,34trans} = 1.5 Hz, 2 H, 32-H), 4.70 (bs, 1 H, OH), 4.82 (m, 1 H, 16-H), 4.93 (t, ³J_{22,23} = 6.2 Hz, 1 H, 22-H), 4.97 (dd, ³J_{14,NHb} = 8.3 Hz, ³J_{14,27} = 6.7 Hz, 1 H, 14-H), 5.25–5.28 (sh, 2 H, 27-H, 34-H_{trans}), 5.42 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.3 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.57 (dd, ³J_{5,6a} = 11.5 Hz, ³J_{5,6b} = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.96–6.06 (sh, 2 H, 33-H, NH_a), 6.74 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.01 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.17 (d, ³J_{NHb,14} = 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.25 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.26 (m, 1 H, 31-H), 7.32 (m, 2 H, 30-H), 7.39 (d, ³J_{29,30} = 7.1 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.3 (q, C-21), 16.3 (q, C-2), 20.1 (q, C-17), 23.6 (t, C-24), 27.6 (t, C-23), 30.1 (q, C-4), 31.8 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.8 (t, C-19), 35.7 (t, C-25), 45.6 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.7 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 71.6 (d, C-16), 74.2 (d, C-27), 111.9 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 125.4 (d, C-22), 127.2 (d, C-29), 128.0 (d, C-31), 128.2 (d, C-30), 128.4 (d, C-12), 130.8 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 133.1 (d, C-8), 133.9 (s, C-20), 139.7 (s, C-28), 153.6 (s, C-10), 169.7, 170.3, 174.0, 174.3 (4s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, ACN/H₂O 7:3, 0.6 ml/min, 254 nm, t_R (**35a**) = 3.18 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +34.3° (c = 1.0, CHCl₃)

Diastereomere 3 und 4

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.12 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1.7 H, 17-H), 1.21 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 1.3 H, 2-H), 1.28 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 1.3 H, 17-H), 1.30 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 1.7 H, 2-H), 1.55 (s, 1.7 H, 21-H), 1.58 (s, 1.3 H, 21-H), 1.61–2.28 (sh, 10 H, 18-H, 24-H, 23-H, 19-H, 25-H), 2.73 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.7 Hz, ³J_{6b,5} = 7.8 Hz, 0.6 H, 6-H_a), 2.83 (m, 0.4 H, 6-H_a), 2.84 (s, 1.7 H, 4-H), 2.86 (s, 1.3 H, 4-H), 3.10 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.6 Hz, ³J_{6b,5} = 8.1 Hz, 0.4 H, 6-H_b), 3.22 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.6 Hz, ³J_{6b,5} = 8.0 Hz, 0.6 H, 6-H_b), 4.56 (ddd, ³J_{32,33} = 5.7 Hz, ⁴J_{32,34cis} = ⁴J_{32,34trans} = 1.6 Hz, 0.8 H, 32-H), 4.58 (dt, ³J_{32,33} = 5.1 Hz, ⁴J_{32,34cis} = ⁴J_{32,34trans} = 1.6 Hz, 1.2 H, 32-H), 4.67 (dd, ³J_{14,NHb} = 9.6 Hz, ³J_{14,27} = 2.5 Hz, 0.4 H, 14-H), 4.76–4.88 (sh, 2 H, 14-H, 16-H, 1-H), 4.99 (m, 0.4 H, 16-H), 5.05 (t, ³J_{22,23} = 7.2 Hz, 0.6 H, 22-H), 5.10 (t, ³J_{22,23} = 7.5 Hz, 0.4 H, 22-H), 5.15 (d, ³J_{27,14} = 4.0 Hz, 0.4 H, 27-H), 5.28–5.38 (sh, 2.6 H, 27-H, 34-H_{trans}), 5.47 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.3 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.6 Hz, 0.6 H, 34-H_{cis}), 5.48 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.2 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.6 Hz, 0.4 H, 34-H_{cis}), 6.05 (m, 1 H, 33-H), 6.43 (d, ³J_{NHa,1} = 8.0 Hz, 0.6 H, NH_a), 6.70 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 0.4 H, 11-H), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 0.6 H, 11-H), 6.81 (d, ³J_{NHa,1} = 6.8 Hz, 0.4 H, NH_a), 6.92 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 0.4 H, 12-H), 7.01 (d, ³J_{NHb,14} = 8.7 Hz, 0.6 H, NH_b), 7.05–7.08 (sh, 1 H, 12-H, NH_b), 7.25–7.40 (sh, 6 H, 29-H, 30-H, 31-H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.0, 16.2 (2 q, C-21), 17.6, 17.8 (2 q, C-2), 19.2, 19.8 (2 q, C-17), 25.2, 25.7 (2 t, C-24), 26.3, 26.5 (2 t, C-23), 30.2 (2 q, C-4), 31.1, 31.4 (2 t, C-6), 32.8, 32.8 (2 t, C-18), 34.9, 34.9, 34.9, 35.0 (4 t, C-19, C-25), 45.4, 45.7 (2 d, C-1), 56.1, 56.2 (2 d, C-5), 57.8, 58.5 (2 d, C-14), 69.7, 69.7 (2 t, C-32), 71.2, 72.0 (2 d, C-16), 73.1, 73.9 (2 d, C-27), 112.1, 112.3 (2 s, C-9), 113.5, 113.6 (2 d, C-11), 117.7, 117.8 (2 t, C-34), 125.3, 125.7 (2d, C-22), 125.7, 126.1 (2 d, C-29), 128.2, 128.2 (2 d, C-31), 128.3, 128.4 (2 d, C-30), 128.6, 128.8 (2 d, C-12), 130.3, 130.5 (2 s, C-7), 132.6, 132.6 (2 d, C-33), 133.5, 133.6 (2 d, C-8), 134.1, 134.5 (2 s, C-20), 138.9, 139.9 (2 s, C-28), 153.6, 153.8 (2 s, C-10), 169.3, 169.7, 169.8, 170.1, 172.9, 173.2, 173.6, 173.7 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Schmelzbereich: 156–161°C (Zersetzung)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₆ H ₄₆ BrN ₃ O ₇ | Ber. | C 60.67 | H 6.51 | N 5.90 |
| (712.67) | Gef. | C 61.21 | H 6.59 | N 5.78 |

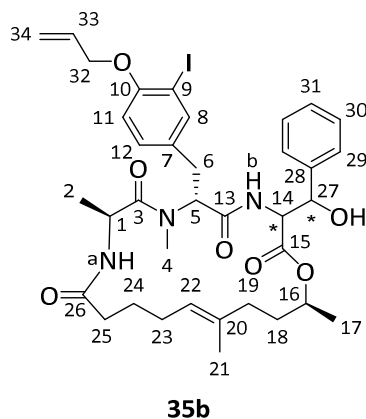
HRMS (CI):

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₆ H ₄₇ BrN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 712.2592 | 712.2587 |

(6R,9S,19S,E)-6-(4-Allyloxy-3-iodobenzyl)-3-(hydroxy(phenyl)methyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (35b)

Gemäß **AAV 12** wurden 294 mg (0.450 mmol) Makrocyclus **20b** in 3.4 ml abs. THF mit 0.32 ml (2.30 mmol) DIPA in 5.5 ml abs. THF, 1.41 ml (2.25 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 91 µl (0.900 mmol) Benzaldehyd in 1.8 ml abs. THF umgesetzt. Nach 35 min wurde die Reaktion bei –78°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7) konnte das Diastereomeregemisch **35b** (200 mg, 0.263 mmol, 58 % d. Th.) teilweise aufgetrennt werden. Es wurden drei Fraktionen als farbloser Schaum erhalten: 45.6 mg (0.060 mmol, 13 % d. Th.) Diastereomer 1, 95.8 mg (0.126 mmol, 28 % d. Th.) Diastereomer 2 und 58.5 mg (0.077 mmol, 17 % d. Th.) Diastereomer 3 und 4 (7:3). Außerdem wurden 48.4 mg einer Mischfraktion (15:85) aus Edukt **20b** (0.010 mmol, 2 % d. Th.) und Produkt **35b** (0.055 mmol, 12 % d. Th.) isoliert. Die Diastereomere 1 und 2 liegen zu den Diastereomeren 3 und 4 im Verhältnis 7:3 vor.

[DC: PE/EE 3:7, **35b** R_f (D1) = 0.36, R_f (D2) = 0.30, R_f (D3+4) = 0.22]



Diastereomer 1

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.02 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.30 (d, ³J_{17,16} = 6.1 Hz, 3 H, 17-H), 1.53 (s, 3 H, 21-H), 1.63–1.75 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.89–2.22 (sh, 5 H, 24-H_b, 23-H, 19-H), 2.31 (m, 1 H, 25-H_a), 2.39–2.45 (sh, 4 H, 4-H, 25-H_b), 2.63 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 11.1 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.33 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.37 (m, 1 H, 1-H), 4.52 (ddd, ³J_{32,33} = 4.7 Hz, ⁴J_{32,34cis} = ⁴J_{32,34trans} = 1.2 Hz, 2 H, 32-H), 4.76 (m, 1 H, 16-H), 4.98 (t, ³J_{22,23} = 5.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.05 (dd, ³J_{14,NHb} = 9.4 Hz, ³J_{14,27} = 2.8 Hz, 1 H, 14-H), 5.27 (ddt, ³J_{34trans,33} = 10.6 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.4 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.46 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.3 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.50–5.58 (sh, 3 H, 5-H, 27-H, OH), 6.01 (ddt, ³J_{33,34cis} = 17.2 Hz, ³J_{33,34trans} = 10.4 Hz, ³J_{33,32} = 4.8 Hz, 1 H, 33-H), 6.10 (d, ³J_{NH_a,1} = 5.0 Hz, 1 H, NH_a), 6.64 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.77 (d, ³J_{NH_b,14} = 9.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.03 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.21 (m, 1 H, 31-H), 7.30 (m, 2 H, 30-H), 7.40 (d, ³J_{29,30} = 7.6 Hz, 2 H, 29-H), 7.46 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.2 (q, C-21), 16.0 (q, C-2), 20.3 (q, C-17), 23.1 (t, C-24), 27.5 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 33.0 (t, C-18), 34.7 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 46.0 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 58.7 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 71.7 (d, C-16), 72.8 (d, C-27), 86.2 (s, C-9), 112.3 (d, C-11), 117.6 (t, C-34), 124.7 (d, C-22), 125.6 (d, C-29), 127.1 (d, C-31), 128.1 (d, C-30), 129.6 (d, C-12), 131.4 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 134.4 (s, C-20), 139.2 (d, C-8), 140.8 (s, C-28), 155.8 (s, C-10), 169.4, 170.0, 173.6, 175.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Diastereomer 2

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.00 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.51 (s, 3 H, 21-H), 1.53–1.72 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.83–2.17 (sh, 6 H, 24-H_b, 23-H, 19-H, 25-H_a), 2.33–2.41 (sh, 4 H, 4-H, 25-H_b), 2.65 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.5 Hz, ³J_{6a,5} = 11.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.36 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.5 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.41 (m, 1 H, 1-H), 4.52 (ddd, ³J_{32,33} = 4.8 Hz, ⁴J_{32,34cis} = ⁴J_{32,34trans} = 1.2 Hz, 2 H, 32-H), 4.72 (d, ³J_{OH,27} = 3.1 Hz, 1 H, OH), 4.81 (m, 1 H, 16-H), 4.94 (t, ³J_{22,23} = 6.4 Hz, 1 H, 22-H), 4.97 (dd, ³J_{14,NHb} = 8.2 Hz, ³J_{14,27} = 6.6 Hz, 1 H, 14-H), 5.25–5.29 (sh, 2 H, 27-H, 34-H_{trans}), 5.45 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.2 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.55 (dd, ³J_{5,6a} = 11.5 Hz, ³J_{5,6b} = 5.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.95–6.05 (sh, 2 H, 33-H, NH_a), 6.65 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.16 (d, ³J_{NH_b,14}

= 8.4 Hz, 1 H, NH_b), 7.25 (m, 1 H, 31-H), 7.32 (m, 2 H, 30-H), 7.39 (d, ³J_{29,30} = 7.1 Hz, 2 H, 29-H), 7.47 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.3 (q, C-21), 16.4 (q, C-2), 20.1 (q, C-17), 23.6 (t, C-24), 27.5 (t, C-23), 30.1 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.8 (t, C-19), 35.7 (t, C-25), 45.6 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.8 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 71.6 (d, C-16), 74.2 (d, C-27), 86.3 (s, C-9), 112.3 (d, C-11), 117.6 (t, C-34), 125.3 (d, C-22), 127.2 (d, C-29), 128.0 (d, C-31), 128.2 (d, C-30), 129.5 (d, C-12), 131.3 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 133.9 (s, C-20), 139.1 (d, C-8), 139.7 (s, C-28), 155.8 (s, C-10), 169.7, 170.3, 174.0, 174.2 (4s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Diastereomere 3 und 4

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.09 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1.0 H, 17-H), 1.17 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 1.0 H, 2-H), 1.25 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 2.0 H, 2-H), 1.26 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 2.0 H, 17-H), 1.53 (s, 1.0 H, 21-H), 1.55 (s, 2.0 H, 21-H), 1.57–2.26 (sh, 10 H, 18-H, 24-H, 23-H, 19-H, 25-H), 2.70 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.7 Hz, ³J_{6b,5} = 8.1 Hz, 0.7 H, 6-H_a), 2.76–2.81 (sh, 3.3 H, 4-H, 6-H_a), 3.03 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.7 Hz, ³J_{6b,5} = 7.8 Hz, 0.7 H, 6-H_b), 3.14 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.7 Hz, ³J_{6b,5} = 7.7 Hz, 0.3 H, 6-H_b), 3.63 (d, ³J_{OH,27} = 2.7 Hz, 0.7 H, OH), 3.75 (d, ³J_{OH,27} = 4.8 Hz, 0.3 H, OH), 4.54 (m, 2.0 H, 32-H), 4.62 (dd, ³J_{14,NHb} = 9.4 Hz, ³J_{14,27} = 1.8 Hz, 0.7 H, 14-H), 4.72–4.84 (sh, 1.6 H, 1-H, 14-H, 16-H), 4.94–5.04 (sh, 1.0 H, 16-H, 22-H), 5.09 (t, ³J_{22,23} = 6.8 Hz, 0.7 H, 22-H), 5.14 (dd, ³J_{27,OH} = 4.9 Hz, ³J_{27,14} = 3.5 Hz, 0.3 H, 27-H), 5.25–5.36 (sh, 2.7 H, 5-H 27-H, 34-H_{trans}), 5.49 (m, 1.0 H, 34-H_{cis}), 6.03 (m, 1 H, 33-H), 6.45 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.9 Hz, 0.3 H, NH_a), 6.58 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 0.7 H, 11-H), 6.68 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 0.3 H, 11-H), 6.83 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.9 Hz, 0.7 H, NH_a), 6.91 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 0.4 H, 12-H), 7.02 (d, ³J_{NH_b,14} = 8.7 Hz, 0.3 H, NH_b), 7.05–7.07 (sh, 1.0 H, 12-H, NH_b), 7.25–7.36 (sh, 5 H, 29-H, 30-H, 31-H), 7.46 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 0.7 H, 8-H), 7.55 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 0.3 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.9, 16.1 (2 q, C-21), 17.5, 17.7 (2 q, C-2), 19.2, 19.9 (2 q, C-17), 25.2, 25.7 (2 t, C-24), 26.2, 26.4 (2 t, C-23), 30.0, 30.1 (2 q, C-4), 30.8, 31.1 (2 t, C-6), 32.7, 32.7 (2 t, C-18), 34.8, 34.8, 34.9 (4 t, C-19, C-25), 45.4, 45.7 (2 d, C-1), 56.0, 56.1 (2 d, C-5), 57.9, 58.4 (2 d, C-14), 69.7, 69.7 (2 t, C-32), 71.0, 71.8 (2 d, C-16), 72.9, 73.6 (2 d, C-27), 86.5, 86.6 (2 s, C-9), 112.2, 112.3 (2 d, C-11), 117.5, 117.6 (2 t, C-34), 125.2, 125.6 (2d, C-22), 125.7, 126.1 (2 d, C-29), 128.0, 128.0 (2 d, C-31), 128.2, 128.3 (2 d, C-30), 129.6, 129.8 (2 d, C-12), 130.8, 130.9 (2 s, C-7), 132.5, 132.5 (2 d, C-33), 134.0, 134.4 (2 s, C-20), 139.1, 139.4, 139.5, 140.1 (2 d, C-8, 2 s, C-28), 155.8, 156.0 (2 s, C-10), 169.3, 169.6, 169.8, 170.0, 172.9, 173.2, 173.5, 173.5 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Schmelzbereich: 65–69°C

Elementaranalyse:

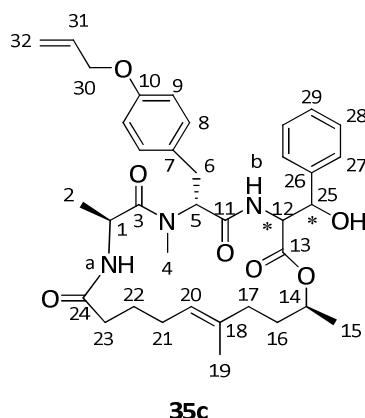
| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₆ H ₄₆ N ₃ O ₇ | Ber. | C 56.92 | H 6.10 | N 5.53 |
| (759.67) | Gef. | C 56.92 | H 5.91 | N 5.34 |

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₆ H ₄₆ IN ₃ O ₇ ⁺ [M] ⁺ | 759.2375 | 759.2364 |

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-6-(4-Allyloxy-benzyl)-3-(hydroxy(phenyl)methyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (35c)

Gemäß **AAV 12** wurden 358 mg (0.679 mmol) Makrocyclus **20c** in 6.8 ml abs. THF mit 0.49 ml (3.47 mmol) DIPA in 5.2 ml abs. THF, 2.13 ml (3.40 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 0.14 ml (1.36 mmol) Benzaldehyd in 2.7 ml abs. THF umgesetzt. Nach 1 h 30 min wurde die Reaktion bei -60°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1, 4:6, 3:7) konnten 271 mg (0.428 mmol, 63 % d. Th.) Diastereomeren-gemisch **35c**, verunreinigt mit Spuren des Vinylethers **36c**, als farbloser Schaum erhalten werden. Außerdem wurden 62.1 mg einer Mischfraktion (7:3) aus Edukt **20c** (0.080 μmol , 12 % d. Th.) und Produkt **35c** (0.031 μmol , 5 % d. Th.) isoliert. Die Diastereomere 1 und 2 liegen zu den Diastereomeren 3 und 4 im Verhältnis 6:4 vor.

[DC: PE/EE 3:7, **35c** R_f (D1) = 0.36, R_f (D2) = 0.31, R_f (D3+4) = 0.25]



Diastereomerengemisch

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.92 (d, $^3J_{2,1}$ = 7.0 Hz, 1.00 H, 2-H), 0.95 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 0.65 H, 2-H), 1.09 (d, $^3J_{15,14}$ = 6.2 Hz, 0.75 H, 15-H), 1.18 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 0.75 H, 2-H), 1.23–1.28 (sh, 2.25 H, 15-H), 1.30 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.1 Hz, 0.60 H, 2-H), 1.50 (s, 1.00 H, 19-H), 1.52 (s, 0.60 H, 19-H), 1.53 (s, 0.75 H, 19-H), 1.57 (s, 0.65 H, 19-H), 1.59–2.37 (sh, 10.0 H, 22-H, 16-H, 21-H, 17-H, 23-H), 2.40 (s, 1.80 H, 4-H), 2.63–2.90 (sh, 2.20 H, 6-H_a, 4-H), 3.12 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.6 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 7.8 Hz, 0.20 H, 6-H_b), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.5 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.0 Hz, 0.25 H, 6-H_b), 3.35 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 13.7 Hz, 0.22 H, 6-H_b), 3.38 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.1 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.3 Hz, 0.33 H, 6-H_b), 4.38 (m, 0.35 H, 1-H), 4.48 (m, 2.00 H, 30-H), 4.67 (dd, $^3J_{12,\text{NHb}}$ = 9.6 Hz, $^3J_{12,25}$ = 2.2 Hz, 0.22 H, 12-H), 4.74–5.09 (sh, 3.43 H, 12-H, 14-H, 1-H, 20-H), 5.11 (d, $^3J_{25,12}$ = 3.3 Hz, 0.33 H, 25-H), 5.23–5.42 (sh, 2.92 H, 32-H_{trans}, 32-H_{cis}, 25-H, 5-H), 5.55–5.61 (sh, 0.75 H, 25-H, 5-H), 6.02 (m, 1.00 H, 31-H), 6.16 (bs, 0.34 H, NH_a), 6.30 (bs, 0.24 H, NH_a), 6.53 (d, $^3J_{\text{NHa},1}$ = 7.8 Hz, 0.22 H, NH_a), 6.73–6.83 (sh, 2.40 H, 9-H, NH_a, NH_b), 6.96–7.13 (sh, 2.80 H, 8-H, NH_b), 7.19–7.40 (sh, 5.00 H, 29-H, 28-H, 27-H).

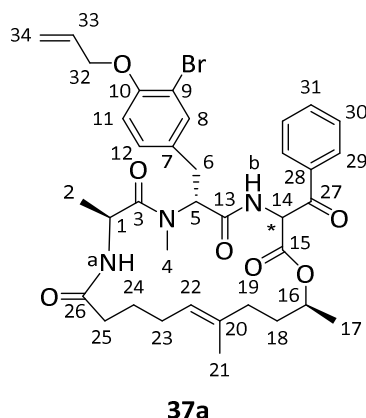
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.2, 15.4, 15.7 (4 q, C-19), 16.2, 16.3, 17.6, 17.7 (4 q, C-2), 19.2, 19.8, 20.1, 20.2 (4 q, C-15), 23.2, 23.7, 25.3, 25.7 (4 t, C-22), 26.2, 26.5, 27.4, 27.5 (4 t, C-21), 30.1, 30.2 (4 q, C-4), 31.4, 31.7, 32.2 (4 t, C-6), 32.7, 32.8, 32.9 (4 t, C-16), 34.7, 34.7, 34.9, 34.9, 35.0, 35.3, 35.7 (8 t, C-17, C-23), 45.5, 45.6, 45.7, 45.9 (4 d, C-1), 56.5, 56.5 (4 d, C-5), 57.8, 58.0, 58.4, 58.9 (4 d, C-12), 68.8, 68.8 (4 t, C-30), 71.7, 71.7, 71.8, 72.0 (4 d, C-14), 72.8, 73.1, 73.7, 74.3 (4 d, C-25), 114.6, 114.6, 114.7, 114.8 (4 d, C-25), 117.6, 117.6 (4 t, C-32), 124.8, 125.3, 125.3, 125.6 (4 d, C-20), 125.6, 125.8, 126.0, 127.1 (4 d, C-27), 128.0, 128.1, 128.2, 128.2, 128.4 (8 d, C-29, C-28), 128.7, 128.8, 128.9, 129.0 (4 s, C-7), 129.4, 129.5, 129.5, 129.8 (4 d, C-8), 133.2, 133.3, 133.3 (4 d, C-31), 133.9, 134.0, 134.3, 134.5 (4 s, C-18), 139.7, 140.8, 140.9, 141.3 (4 s, C-26), 157.2, 157.2, 157.4 (4 s, C-10), 169.4, 169.4, 169.9, 170.0, 170.1, 170.1, 170.3, 170.4, 172.9, 173.2, 173.5, 173.6, 173.7, 174.1, 174.1, 175.3 (16 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₆ H ₄₈ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 634.3487 | 634.3491 |

(6R,9S,19S,E)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-benzoyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-tri-azacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (37a)

Gemäß **AAV 13** wurden 115 mg (161 μmol) Aldolprodukt **35a** in 3.2 ml abs. CH₂Cl₂ mit 81.8 mg (193 μmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 50 min) wurde die Reaktion aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 8:2). Es wurden 81.6 mg (115 μmol, 71 % d. Th.) gewünschtes Keton **37a** zusätzlich verunreinigt mit 1.7 mg (2.39 μmol, 2 % d. Th.) Vinylether **38a** als farbloser Schaum erhalten. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 91:9 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**37a**) = 0.39; PE/EE 3:7, R_f (**37a**) = 0.33]



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.19 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.35–1.52 (sh, 6 H, 18-H, 21-H, 19-H_a), 1.61–1.70 (sh, 3 H, 19-H_b, 24-H), 1.98 (m, 2 H, 23-H), 2.18 (m, 2 H, 25-H), 2.84 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H),

3.27 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.4$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.55 (ddd, $^3J_{32,33} = 4.9$ Hz, $^4J_{32,34cis} = ^4J_{32,34trans} = 1.5$ Hz, 2 H, 32-H), 4.79 (t, $^3J_{22,23} = 7.1$ Hz, 1 H, 22-H), 4.85 (m, 1 H, 16-H), 4.97 (dq, $^3J_{1,NHa} = 8.0$ Hz, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 5.28 (ddt, $^3J_{34trans,33} = 10.6$ Hz, $^2J_{34trans,34cis} = ^4J_{34trans,32} = 1.4$ Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.42–5.48 (sh, 2 H, 34-H_{cis}, 5-H), 6.02 (ddt, $^3J_{33,34cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{33,34trans} = 10.6$ Hz, $^3J_{33,32} = 5.0$ Hz, 1 H, 33-H), 6.11 (d, $^3J_{14,NHb} = 8.6$ Hz, 1 H, 14-H), 6.56 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_a), 6.77 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.08 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.41 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 7.46–7.52 (sh, 3 H, NH_b, 30-H), 7.64 (m, 1 H, 31-H), 8.06 (d, $^3J_{29,30} = 7.3$ Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 15.5$ (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.3 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.4 (t, C-18), 34.5 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 72.0 (d, C-16), 112.2 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 125.7 (d, C-22), 128.8, 128.8 (2d, C-12, C-30), 129.7 (d, C-29), 130.4 (s, C-7), 132.6 (d, C-33), 133.7, 133.8, 134.0, 134.6 (2 d, C-8, C-31, 2s, C-20, C-28), 153.8 (s, C-10), 166.1, 169.5, 172.9, 174.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 191.0 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.08$ (d, $^3J_{17,16} = 6.8$ Hz, 3 H, 17-H), 1.16 (d, $^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, 3 H, 2-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.3$ Hz, $^3J_{6b,5} = 6.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.48 (ddd, $^3J_{32,33} = 5.2$ Hz, $^4J_{32,34cis} = ^4J_{32,34trans} = 1.4$ Hz, 2 H, 32-H), 5.08 (t, $^3J_{22,23} = 6.8$ Hz, 1 H, 22-H), 5.38 (ddt, $^3J_{34cis,33} = 17.3$ Hz, $^2J_{34cis,34trans} = ^4J_{34cis,32} = 1.5$ Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.61 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.95 (d, $^3J_{14,NHb} = 6.9$ Hz, 1 H, 14-H), 6.42 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_a), 6.80 (d, $^3J_{11,12} = 8.8$ Hz, 1 H, 11-H), 7.04 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.34 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 7.59 (m, 1 H, 31-H), 8.00 (d, $^3J_{29,30} = 7.3$ Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 30.8$ (q, C-4), 45.5 (d, C-1), 72.2 (d, C-16), 128.6, 129.0 (2 d, C-12, C-30).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4 (15 min), ACN, t_R (**37a**) = 9.93 min, t_R (**37a**) = 12.98 min, t_R (**38a**) = 17.02 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

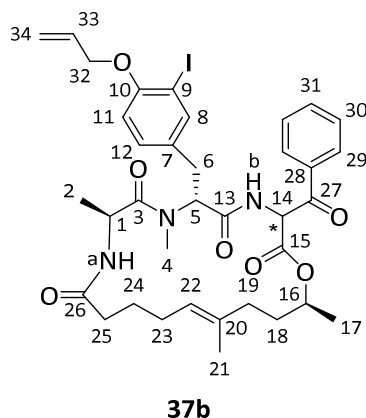
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₆ H ₄₅ BrN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 710.2435 | 710.2455 |

(6R,9S,19S,E)-6-(4-Allyloxy-3-iodobenzyl)-3-benzoyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (37b)

Gemäß **AAV 13** wurden 183 mg (241 μ mol) Aldolprodukt **35b** in 4.8 ml abs. CH₂Cl₂ mit 123 mg (289 μ mol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 75 min) wurde die Reaktion aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel,

CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 8:2). Es wurden 149 mg (197 μmol, 82 % d. Th.) gewünschtes Keton **37b** als farbloser Schaum erhalten. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 94:6 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**37b**) = 0.26]



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.19 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.35–1.53 (sh, 6 H, 18-H, 21-H, 19-H_a), 1.61–1.72 (sh, 3 H, 19-H_b, 24-H), 1.98 (m, 2 H, 23-H), 2.18 (m, 2 H, 25-H), 2.83 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.54 (ddd, ³J_{32,33} = 4.8 Hz, ⁴J_{32,34cis} = ⁴J_{32,34trans} = 1.1 Hz, 2 H, 32-H), 4.80 (t, ³J_{22,23} = 7.3 Hz, 1 H, 22-H), 4.85 (m, 1 H, 16-H), 4.97 (dq, ³J_{1,NH_a} = 8.5 Hz, ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.28 (ddt, ³J_{34trans,33} = 10.8 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.40–5.50 (sh, 2 H, 5-H, 34-H_{cis}), 6.02 (ddt, ³J_{33,34cis} = 17.1 Hz, ³J_{33,34trans} = 10.5 Hz, ³J_{33,32} = 4.8 Hz, 1 H, 33-H), 6.11 (d, ³J_{14,NH_b} = 8.6 Hz, 1 H, 14-H), 6.53 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.68 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.12 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.46–7.52 (sh, 3 H, NH_b, 30-H), 7.62–7.66 (sh, 2 H, 8-H, 31-H), 8.06 (d, ³J_{29,30} = 7.3 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.5 (q, C-21), 18.0 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.3 (q, C-4), 31.2 (t, C-6), 32.4 (t, C-18), 34.5 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 72.0 (d, C-16), 86.6 (s, C-9), 112.4 (d, C-11), 117.6 (t, C-34), 125.7 (d, C-22), 128.8 (d, C-30), 129.7 (d, C-29), 129.8 (d, C-12), 131.0 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 133.7, 134.0, 134.6 (d, C-31, 2s, C-20, C-28), 139.8 (d, C-8), 156.0 (s, C-10), 166.2, 169.5, 172.9, 174.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 191.0 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.09 (d, ³J_{17,16} = 6.8 Hz, 3 H, 17-H), 1.17 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.32 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.4 Hz, ³J_{6b,5} = 6.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.48 (ddd, ³J_{32,33} = 5.4 Hz, ⁴J_{32,34cis} = ⁴J_{32,34trans} = 1.6 Hz, 2 H, 32-H), 5.09 (t, ³J_{22,23} = 6.8 Hz, 1 H, 22-H), 5.38 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.3 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.60 (dd, ³J_{5,6a} = 10.4 Hz, ³J_{5,6b} = 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.94 (d, ³J_{14,NH_b} = 6.8 Hz, 1 H, 14-H), 6.36 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.1 Hz, 1 H, NH_a), 6.80 (d, ³J_{11,12} = 8.7 Hz, 1 H, 11-H), 7.09 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H).

Die ^{13}C -Signale des Nebendiastereomers liegen im Grundrauschen des Spektrums.

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3 t_{R} (**37b**) = 2.98 min, t_{R} (**37b**) = 3.61 min,

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

Schmelzbereich: 60–65°C

Elementaranalyse:

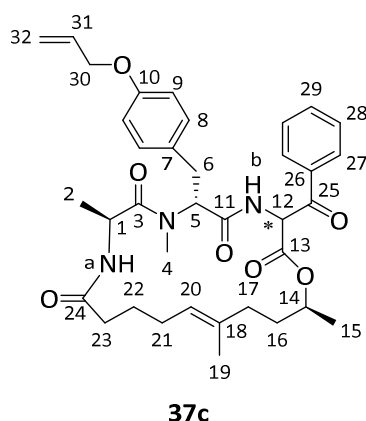
| | | | | |
|----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₆ H ₄₄ IN ₃ O ₇ | Ber. | C 57.07 | H 5.85 | N 5.55 |
| (757.65) | Gef. | C 57.27 | H 5.73 | N 5.40 |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₆ H ₄₅ IN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 758.2297 | 758.2269 |

(6R,9S,19S,E)-6-(4-Allyloxy-benzyl)-3-benzoyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclo-nonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (37c)

Gemäß **AAV 13** wurden 271 mg (428 μmol) Aldolprodukt **35c** in 8.6 ml abs. CH₂Cl₂ mit 218 mg (514 μmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 1 h 20 min) wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 85:15, 8:2, 7:3), wodurch 204 mg (323 μmol, 76 % d. Th.) gewünschtes Keton **37c**, zusätzlich verunreinigt mit 18 mg (28.5 μmol, 7 % d. Th.) Vinylether **38c**, als farbloser Schaum erhalten wurden. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 93:7 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**37c**) = 0.37; PE/EE 3:7, R_f (**37c**) = 0.33; CH₂Cl₂/Et₂O 8:2, R_f (**37c**) = 0.24]



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.19$ (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.29 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.34 – 1.53 (sh, 6 H, 16 H, 19-H, 17-H_a), 1.62 – 1.71 (sh, 3 H, 17-H_b, 22-H), 1.97 (m, 2 H, 21-H), 2.89 (m, 2 H, 23-H), 2.89 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.48 (ddd, $^3J_{30,31} = 5.3$ Hz, $^4J_{30,32cis} = ^4J_{30,32trans} = 1.5$ Hz, 2 H, 30-H), 4.79 (t, $^3J_{20,21} = 6.9$ Hz, 1 H, 20-H), 4.85 (m, 1 H, 14-H), 4.94 (dq, $^3J_{1,NHa} = 8.7$ Hz, $^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 5.26 (ddt, $^3J_{32trans,31} = 10.5$ Hz, $^3J_{32trans,32cis} = ^4J_{32trans,30} = 1.4$ Hz, 1 H, 32-H_{trans}), 5.38 (ddt, $^3J_{32cis,31} = 17.3$ Hz, $^2J_{32cis,32trans} = ^4J_{32cis,30} = 1.6$ Hz, 1 H, 32-H_{cis}), 5.50 (dd,

$^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (ddt, $^3J_{31,32cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{31,32trans} = 10.6$ Hz, $^3J_{31,32} = 5.3$ Hz, 1 H, 31-H), 6.11 (d, $^3J_{12,NHb} = 8.6$ Hz, 1 H, 12-H), 6.56 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_a), 6.80 (d, $^3J_{9,8} = 8.7$ Hz, 2 H, 9-H), 7.11 (d, $^3J_{8,9} = 8.7$ Hz, 2 H, 8-H), 7.46–7.51 (sh, 3 H, NH_b, 28-H), 7.64 (m, 1 H, 29-H), 8.06 (d, $^3J_{27,28} = 8.5$ Hz, 2 H, 27-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 15.6$ (q, C-19), 17.9 (q, C-2), 19.9 (q, C-15), 25.8 (t, C-22), 26.5 (t, C-21), 30.3 (q, C-4), 31.7 (t, C-6), 32.4 (t, C-16), 34.5 (t, C-17), 35.3 (t, C-23), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.6 (d, C-12), 68.8 (t, C-30), 72.0 (d, C-14), 114.8 (d, C-9), 117.6 (t, C-32), 125.7 (d, C-20), 128.7 (d, C-28), 129.7 (d, C-27), 129.8 (d, C-8), 133.3 (d, C-31), 133.7, 134.0, 134.6 (d, C-29, 2s, C-18, C-26), 157.4 (s, C-10), 166.2, 169.8, 172.9, 174.0 (4s, C-3, C-11, C-13, C-24), 191.1 (s, C-25).

Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.02$ (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 3 H, 2-H), 1.16 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 2.93 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 6.2$ Hz, 1 H, 6-H_b), 5.62 (dd, $^3J_{5,6a} = 10.5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.94 (d, $^3J_{12,NHb} = 6.8$ Hz, 1 H, 12-H), 6.38 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.1$ Hz, 1 H, NH_a), 6.88 (d, $^3J_{9,8} = 8.7$ Hz, 2 H, 9-H), 7.07 (d, $^3J_{8,9} = 8.7$ Hz, 2 H, 8-H), 7.37 (d, $^3J_{NHb,12} = 6.5$ Hz, 1 H, NH_b), 7.60 (m, 1 H, 29-H), 8.01 (d, $^3J_{27,28} = 8.4$ Hz, 2 H, 27-H).

Die ^{13}C -Signale des Nebendiastereomers liegen im Grundrauschen des Spektrums.

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**37c**) = 3.35 min, t_R (**37c**) = 4.17 min, t_R (**38c**) = 5.39 min; ACN/H₂O 6:4, t_R (**37c**) = 6.55 min, t_R (**37c**) = 8.56 min, t_R (**38c**) = 11.87 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +32.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

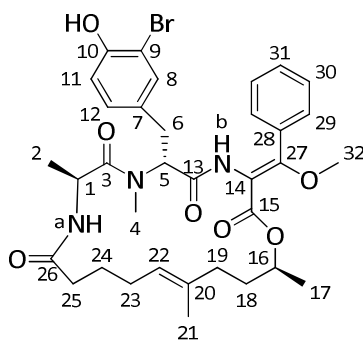
| | | | | |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₆ H ₄₅ N ₃ O ₇ | Ber. | C 68.44 | H 7.18 | N 6.65 |
| (631.76) | Gef. | C 68.50 | H 7.30 | N 6.87 |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₆ H ₄₆ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 632.3330 | 632.3286 |

(3E,6R,9S,15E,19S)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(methoxy(phenyl)methylene)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon ((E)-39a)

Gemäß **AAV 14a/b** wurden 66.2 mg (93.2 μmol) Keton **37a** verunreinigt mit 1.4 mg (1.9 μmol) Vinylether **38a** mit 3.7 mg (152 μmol) NaH sowie 12.0 μl (106 μmol) Methyltriflat in 1 ml abs. DMF umgesetzt. Nach 1 h 15 min Rühren bei 0°C wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und das Produktgemisch ohne weitere Aufreinigung in der Allylentschützung eingesetzt. Dazu wurde der geschützte Enolether in 1.4 ml abs. MeOH gelöst und 1.7 mg (9.51 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 4.1 mg (9.51 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 1 h 45 min) wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch vorgereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, 6:4) um den

Katalysator abzutrennen. Anschließend wurde das Produktgemisch mittels präparativer HPLC (RP, *Reprosil*, ACN/H₂O 1:1) in 3 Fraktionen aufgetrennt. So konnten 29.7 mg (43.4 μmol, 47 % d. Th.) (*E*)-Enolether **39a**, 10.1 mg (14.8 μmol, 16 % d. Th.) (*Z*)-Enolether **39a** zusätzlich verunreinigt mit 1.2 mg (1.79 μmol, 2 % d. Th.) Keton **40a** und 6.4 mg (9.54 μmol, 10 % d. Th.) Keton **40a** als farblose Feststoffe erhalten werden.



(E)-39a

¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ = 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.55 (s, 3 H, 21-H), 1.58–1.72 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.96 (m, 1 H, 23-H_a), 2.04–2.22 (sh, 5 H, 23-H_b, 19-H, 25-H), 2.60 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.6 Hz, ³J_{6a,5} = 9.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.71 (s, 3 H, 4-H), 3.04 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.6 Hz, ³J_{6b,5} = 6.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.48 (s, 3 H, 32-H), 4.56 (dq, ³J_{1,NH_a} = ³J_{1,2} = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.84 (m, 1 H, 16-H), 5.04 (t, ³J_{22,23} = 6.9 Hz, 1 H, 22-H), 5.20 (dd, ³J_{5,6a} = 9.4 Hz, ³J_{5,6b} = 6.7 Hz, 1 H, 5-H), 6.74 (d, ³J_{NH_a,1} = 6.9 Hz, 1 H, NH_a), 6.82 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.93 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.24 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.34–7.44 (sh, 29-H, 30-H, 31-H), 7.47 (s, 1 H, NH_b).

¹³C-NMR (CD₃CN, 125 MHz): δ = 15.6 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 20.5 (q, C-17), 25.4 (t, C-24), 27.8 (t, C-23), 31.1 (q, C-4), 32.7 (t, C-6), 33.9 (t, C-18), 35.7, 35.8 (2 t, C-19, C-25), 46.2 (d, C-1), 57.4 (d, C-5), 59.3 (q, C-32), 70.8 (d, C-16), 109.9 (s, C-14), 112.1 (s, C-9), 117.1 (d, C-11), 126.1 (d, C-22), 129.3, 129.6 (2 d, C-29, C-30), 130.2 (d, C-12), 130.8 (d, C-31), 131.7 (s, C-28), 133.3 (s, C-7), 133.9 (d, C-8), 135.2 (s, C-20), 152.9 (s, C-10), 164.7, 165.4 (2 s, C-15, C-27), 170.5, 173.7, 173.9 (3 s, C-3, C-13, C-26).

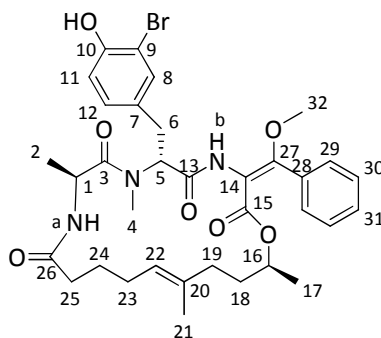
LC-MS: *Luna*, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 1:1, t_R (**(E)-39a**) = 4.66 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +84.5° (c = 1.0, MeOH)

Schmelzbereich: 104–108°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₄₄ BrN ₃ O ₇ ⁺ [M+2H] ⁺ | 685.2357 | 685.2348 |

(3Z,6R,9S,15E,19S)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(methoxy(phenyl)methylene)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon ((Z)-39a)



(Z)-39a

¹H-NMR (CD₃CN, 500 MHz): δ = 0.87 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.04 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (m, 1 H, 18-H_a), 1.29 (m, 1 H, 18-H_b), 1.49 (s, 3 H, 21-H), 1.60 (m, 2 H, 24-H), 1.78 (m, 2 H, 19-H), 1.98–2.17 (sh, 4 H, 23-H, 25-H), 2.87 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.7 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 10.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.8 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 6.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.40 (s, 3 H, 32-H), 4.54 (m, 1 H, 16-H), 4.65 (dq, $^3J_{1,NH_a}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 4.99 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.2 Hz, 1 H, 22-H), 5.52 (dd, $^3J_{5,6a}$ = 10.0 Hz, $^3J_{5,6b}$ = 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.80 (d, $^3J_{NH_a,1}$ = 7.0 Hz, 1 H, NH_a), 6.88 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.09 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.32 (m, 2 H, 30-H), 7.38 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.41–7.47 (sh, 3 H, 29-H, 31-H), 7.62 (s, 1 H, NH_b).

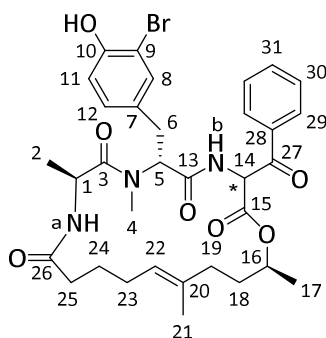
¹³C-NMR (CD₃CN, 125 MHz): δ = 15.6 (q, C-21), 17.7 (q, C-2), 19.9 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 27.4 (t, C-23), 31.3 (q, C-4), 32.9 (t, C-6), 33.5 (t, C-18), 35.4 (t, C-25), 36.0 (t, C-19), 46.2 (d, C-1), 57.6 (d, C-5), 57.9 (q, C-32), 70.9 (d, C-16), 110.0, 110.8 (2 s, C-9, C-14), 117.1 (d, C-11), 126.0 (d, C-22), 129.1 (d, C-29), 130.2 (d, C-30), 130.3, 130.4 (2 d, C-12, C-31), 131.9 (s, C-28), 133.8 (s, C-7), 133.9 (d, C-8), 135.1 (s, C-20), 153.0 (s, C-10), 162.7, 165.7 (2 s, C-15, C-27), 169.4, 173.6, 174.1 (3 s, C-3, C-13, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 1:1, t_R ((Z)-39a) = 6.93 min, t_R (40a) = 8.75 min

Schmelzbereich: 93–98°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₄₃ BrN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 684.2279 | 684.2312 |

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-3-Benzoyl-6-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triaza-cyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (40a)



40a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.20 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.35–1.51 (sh, 5 H, 18-H, 21-H), 1.58–1.70 (sh, 4 H, 19-H, 24-H), 1.99 (m, 2 H, 23-H), 2.16 (m, 2 H, 25-H), 2.83 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.79 (t, ³J_{22,23} = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 4.85 (m, 1 H, 16-H), 4.98 (dq, ³J_{1,NH_a} = 9.0 Hz, ³J_{1,2} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 5.46 (dd, ³J_{5,6b} = 8.4 Hz, ³J_{5,6a} = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.06 (bs, 1 H, OH), 6.11 (d, ³J_{14,NH_b} = 8.6 Hz, 1 H, 14-H), 6.54 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.90 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.07 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.32 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.46–7.52 (sh, 3 H, NH_b, 30-H), 7.64 (m, 1 H, 31-H), 8.07 (d, ³J_{29,30} = 8.6 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.5 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.4 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.4 (t, C-18), 34.5 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 72.1 (d, C-16), 110.0 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 125.7 (d, C-22), 128.8 (d, C-30), 129.7, 129.7 (2 d, C-12, C-29), 130.2 (s, C-7), 132.3 (d, C-8), 133.7 (s, C-28), 134.0 (d, C-31), 134.7 (s, C-20), 151.2 (s, C-10), 166.2, 169.5, 173.0, 174.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 191.0 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.09 (d, ³J_{17,16} = 6.8 Hz, 3 H, 17-H), 1.17 (d, ³J_{2,1} = 6.2 Hz, 3 H, 2-H), 1.85 (m, 2 H, 23-H), 2.31 (m, 2 H, 25-H), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.34 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 6.2 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.08 (t, ³J_{22,23} = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.68 (bs, 1 H, OH), 5.95 (d, ³J_{14,NH_b} = 6.8 Hz, 1 H, 14-H), 6.37 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.1 Hz, 1 H, NH_a), 6.89 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.02 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.28 (d, ⁴J_{8,12} = 2.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.42 (d, ³J_{NH_b,14} = 6.9 Hz, 1 H, NH_b), 7.60 (m, 1 H, 31-H), 8.00 (d, ³J_{29,30} = 8.6 Hz, 2 H, 29-H).

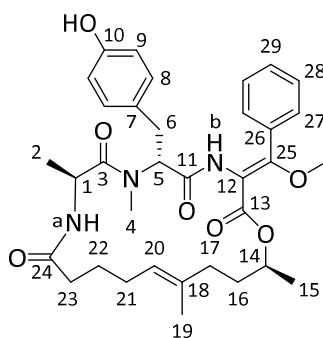
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-21), 17.7 (q, C-2), 19.7 (q, C-17), 26.4 (t, C-23), 30.8 (q, C-4), 35.0 (t, C-19), 35.1 (t, C-25), 45.6 (d, C-1), 57.1 (d, C-14), 73.3 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 128.6 (d, C-30), 129.1 (d, C-29), 129.7 (d, C-12), 191.3 (s, C-27).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**40a**) = 2.80 min, t_R (**40a**) = 3.42 min

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₄₁ BrN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 670.2122 | 670.2127 |

(3*E*,6*R*,9*S*,15*E*,19*S*)-6-(4-hydroxybenzyl)-3-(methoxy(phenyl)methylene)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon ((*E*)-39b**)**

Gemäß **AAV 14a/b** wurden 82.1 mg (130 μ mol) Keton **37c** verunreinigt mit 6.9 mg (11.0 μ mol) Vinylether **38c** mit 5.4 mg (226 μ mol) NaH sowie 17.5 μ l (155 μ mol) Methyltriflat in 0.7 ml abs. DMF umgesetzt. Nach 1 h Rühren bei 0°C wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und das Produktgemisch ohne weitere Aufreinigung in der Allylentschützung eingesetzt. Dazu wurde der geschützte Enolether in 2.1 ml abs. MeOH gelöst und 2.4 mg (14.1 μ mol) Chinolincarbonsäure sowie 6.1 mg (14.1 μ mol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 1 h 30 min) wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch vorgereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 6:4) um den Katalysator abzutrennen. Anschließend wurde das Produktgemisch mittels präparativer HPLC (RP, *Reprosil*, ACN/H₂O 4:6, 1:1) in 2 Fraktionen aufgetrennt. So konnten 27.9 mg (46.1 μ mol, 36 % d. Th.) (*E*)-Enolether **39b** und 9.4 mg (15.5 μ mol, 12 % d. Th.) (*Z*)-Enolether **39b**, zusätzlich verunreinigt mit 1.7 mg (2.87 μ mol, 2 % d. Th.) Keton **40b** als farblose Feststoffe erhalten werden.



(*E*)-39b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.25 (d, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 3 H, 2-H), 1.32 (d, ³J_{15,14} = 6.2 Hz, 3 H, 15-H), 1.59 (s, 3 H, 19-H), 1.62 (m, 1 H, 16-H_a), 1.71 (m, 1 H, 22-H_a), 1.73–1.88 (sh, 2 H, 16-H_b, 22-H_b), 1.96 (m, 1 H, 17-H_a), 2.07 (m, 2 H, 21-H), 2.12–2.20 (sh, 2 H, 17-H_b, 23-H_a), 2.34 (dt, ²J_{23b,23a} = 13.8 Hz, ³J_{23b,22} = 8.0 Hz, 1 H, 23-H_b), 2.66 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.7 Hz, ³J_{6a,5} = 6.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.84 (s, 3 H, 4-H), 3.20 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.7 Hz, ³J_{6b,5} = 9.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.48 (s, 3 H, 30-H), 4.76 (m, 1 H, 1-H), 5.04–5.15 (sh, 3 H, 5-H, 14-H, 20-H), 6.70 (d, ³J_{9,8} = 8.4 Hz, 2 H, 9-H), 6.93 (d, ³J_{8,9} = 7.9 Hz, 2 H, 8-H), 7.11 (s, 1 H, NH_b), 7.22–7.25 (sh, 5 H, 27-H, 28-H, NH_a), 7.32 (m, 1 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.3 (q, C-19), 17.0 (q, C-2), 19.7 (q, C-15), 25.8 (t, C-22), 26.5 (t, C-21), 30.2 (q, C-4), 32.0 (t, C-6), 33.3 (t, C-16), 34.8 (t, C-17), 34.9 (t, C-23), 46.1 (d, C-1), 56.9 (d, C-5), 58.6 (q, C-30), 70.3 (d, C-14), 111.3 (s, C-12), 115.5 (d, C-9), 125.3 (d, C-20), 127.8 (d, C-29), 128.3 (d, C-27), 128.6 (d, C-28), 130.0 (s, C-7), 130.1 (d, C-8), 131.7 (s, C-26), 134.8

(s, C-18), 155.1 (s, C-10), 164.6, 165.7 (2 s, C-13, C-25), 169.3, 172.8, 173.8 (3 s, C-3, C-11, C-24).

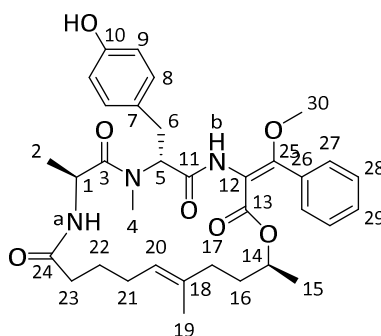
LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R ((**E**)-**39b**) = 1.98 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +148.2^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

Schmelzbereich: 94–98°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₄₄ N ₃ O ₇ [M+H] ⁺ | 606.3174 | 606.3194 |

(3Z,6R,9S,15E,19S)-6-(4-hydroxybenzyl)-3-(methoxy(phenyl)methylene)-7,9,16,19-tetra-methyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon ((Z**)-**39b**)**



(Z)-39b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.69 (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.06 (m, 1 H, 16-H_a), 1.28 (d, $^3J_{2,1} = 6.4$ Hz, 3 H, 2-H), 1.34 (m, 1 H, 16-H_b), 1.51 (s, 3 H, 19-H), 1.63 (m, 2 H, 17-H), 1.84 (m, 2 H, 22-H), 2.00 (m, 2 H, 21-H), 2.11 (m, 1 H, 23-H_a), 2.23 (m, 1 H, 23-H_b), 2.91–2.97 (sh, 4 H, 4-H, 6-H_a), 3.31 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.7$ Hz, $^3J_{6b,5} = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.37 (s, 3 H, 30-H), 4.63 (m, 1 H, 14-H), 4.80 (m, 1 H, 1-H), 4.94 (t, $^3J_{20,21} = 7.3$ Hz, 1 H, 20-H), 5.58 (dd, $^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.23 (bs, 1 H, OH), 6.76 (d, $^3J_{9,8} = 8.5$ Hz, 2 H, 9-H), 7.10 (d, $^3J_{8,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 8-H), 7.29–7.43 (sh, 7 H, 27-H, 28-H, 29-H, NH_a, NH_b).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.2 (q, C-19), 17.3 (q, C-2), 18.7 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 26.1 (t, C-21), 30.1 (q, C-4), 31.7 (t, C-6), 32.5 (t, C-16), 34.5 (t, C-23), 35.0 (t, C-17), 46.1 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 57.3 (q, C-30), 70.1 (d, C-14), 107.8 (s, C-12), 115.5 (d, C-9), 125.1 (d, C-20), 128.1 (d, C-27), 128.3 (d, C-29), 129.2 (d, C-28), 129.5 (s, C-7), 129.9 (d, C-8), 132.7 (s, C-26), 134.7 (s, C-18), 154.9 (s, C-10), 165.3, 165.3 (2s, C-13, C-25), 168.4, 173.4, 173.4 (3s, C-3, C-11, C-24).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 1:1, t_R ((**Z**)-**39c**) = 2.73 min, t_R (**40c**) = 3.45 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +11.9^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

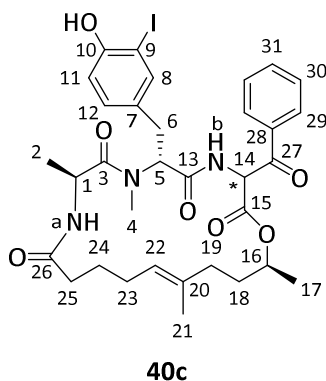
Schmelzbereich: 70–73°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₄₄ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 606.3174 | 606.3201 |

(6*R*,9*S*,19*S*,*E*)-3-Benzoyl-6-(3-iodo-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triaza-cyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (40c)

Gemäß **AAV 14b** wurden 50 mg (66.0 μmol) des geschützten Ketons **37b** in 1 ml abs. MeOH gelöst und 1.1 mg (6.6 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 2.9 mg (6.6 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 1 h 45 min) wurden 23 μl (330 μmol) DMSO hinzuge tropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5, 9:1, 8:2, 7:3). So konnten 44.8 mg (62.4 μmol , 95 % d. Th.) entschütztes Keton **40c** als farbloser Feststoff erhalten werden. Die Diastereomere liegen in CDCl_3 im Verhältnis 94:6 vor.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:3, R_f (**40c**) = 0.28]



Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.18 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.30 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.34–1.49 (sh, 5 H, 18-H, 19-H_a, 21-H), 1.60–1.67 (sh, 3 H, 19-H_b, 24-H), 1.98 (m, 2 H, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.82 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.78 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.1 Hz, 1 H, 22-H), 4.83 (m, 1 H, 16-H), 4.97 (m, 1 H, 1-H), 5.45 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.10 (d, $^3J_{14,\text{NHb}}$ = 8.5 Hz, 1 H, 14-H), 6.53 (bs, 1 H, OH), 6.59 (d, $^3J_{\text{NHa},1}$ = 8.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.84 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.06 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.48–7.51 (sh, 4 H, NH_b, 8-H, 30-H), 7.63 (m, 1 H, 31-H), 8.06 (d, $^3J_{29,30}$ = 7.5 Hz, 2 H, 29-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 15.5 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.0 (q, C-17), 25.8 (t, C-24), 26.5 (t, C-23), 30.4 (q, C-4), 31.2 (t, C-6), 32.3 (t, C-18), 34.5 (t, C-19), 35.3 (t, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 72.0 (d, C-16), 85.2 (s, C-9), 115.0 (d, C-11), 125.7 (d, C-22), 128.8 (d, C-30), 129.7 (d, C-29), 130.3, 130.5 (s, C-7, d, C-12), 133.7, 134.0, 134.7 (s, C-28, d, C-31, s, C-20), 138.6 (d, C-8), 154.2 (s, C-10), 166.1, 169.5, 173.2, 174.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 191.0 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.03 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.8 Hz, 3 H, 17-H), 1.17 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 2.38 (m, 2 H, 25-H), 3.33 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.2 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 6.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.06 (t, $^3J_{22,23}$ =

7.1 Hz, 1 H, 22-H), 5.61 (dd, $^3J_{5,6b} = 10.5$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.98 (d, $^3J_{14,NHb} = 7.0$ Hz, 1 H, 14-H), 6.47 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.0$ Hz, 1 H, NH_a), 7.02 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.59 (m, 1 H, 31-H), 8.00 (d, $^3J_{29,30} = 7.4$ Hz, 2 H, 29-H).

Die ^{13}C -Signale des Nebendiastereomers liegen im Grundrauschen des Spektrums.

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**40c**) = 2.24 min, t_R (**40c**) = 2.67 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +8.1^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

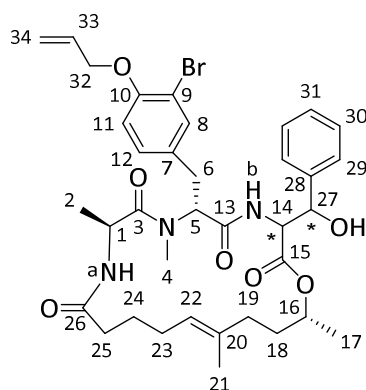
Schmelzbereich: 75–78°C

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₃ H ₄₀ IN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 717.1905 | 717.1871 |

(6R,9S,19R,E)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(hydroxy(phenyl)methyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (41)

Gemäß **AAV 12** wurden 352 mg (0.580 mmol) Makrocyclus **28** in 4.4 ml abs. THF mit 0.38 ml (2.67 mmol) DIPA in 4.0 ml abs. THF, 1.63 ml (2.61 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 0.12 ml (1.16 mmol) Benzaldehyd in 2.3 ml abs. THF umgesetzt. Nach 2 h 15 min wurde die Reaktion bei –78°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 85:15, 8:2, 7:3) konnten 264 mg (0.371 mmol, 64 % d. Th.) Diastereomereingemisch **41**, zusätzlich verunreinigt mit 15 mg (0.021 mmol, 4 %) des Vinyl-ethers **42** und Spuren Benzoesäure, als leicht gelblicher Schaum erhalten werden. Die Diastereomere 1 und 2 (1:1) liegen zu den Diastereomeren 3 und 4 (6:4) im Verhältnis 75:25 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, **41** R_f (D1) = 0.37, R_f (D2) = 0.26, R_f (D3+4) = 0.22]



41

Diastereomere 1 und 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.10$ (d, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 1.5 H, 17-H), 1.17 (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 1.5 H, 2-H), 1.18 (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 1.5 H, 2-H), 1.24 (d, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 1.5 H, 17-H), 1.54 (s, 1.5 H, 21-H), 1.55 (s, 1.5 H, 21-H), 1.60 (m, 1 H, 18-H_a), 1.69–1.81 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.89–2.42 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.47 (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.7$ Hz, $^3J_{6a,5} = 11.6$ Hz, 0.5 H, 6-H_a), 2.61 (s, 1.5 H, 4-H), 2.80 (s, 1.5 H, 4-H), 2.83 (dd, $^2J_{6a,6b} = 15.4$ Hz, $^3J_{6a,5} = 10.2$ Hz, 0.5 H, 6-H_a), 3.34 (m, 1

H, 6-H_b), 4.38 (m, 1 H, 1-H), 4.52–4.58 (sh, 2.5 H, 1-H, 32-H), 4.64–4.70 (sh, 1 H, 1-H, 16-H), 4.99–5.08 (sh, 1.5 H, 14-H, 16-H), 5.25–5.30 (sh, 2 H, 22-H, 27-H, 34-H_{trans}), 5.40–5.49 (sh, 2.0 H, 22-H, 27-H, 34-H_{cis}), 5.58 (dd, $^3J_{5,6b} = 11.5$ Hz, $^3J_{5,6a} = 5.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.60 (dd, $^3J_{5,6b} = 10.3$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 6.02 (m, 1 H, 33-H), 6.55 (d, $^3J_{NHa,1} = 6.4$ Hz, 0.5 H, NH_a), 6.72 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 0.5 H, 11-H), 6.79 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 0.5 H, 11-H), 6.91 (d, $^3J_{NHb,14} = 9.5$ Hz, 0.5 H, NH_b), 6.95 (dd, $^3J_{12,11} = 8.5$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 0.5 H, 12-H), 7.07 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 0.5 H, 12-H), 7.22–7.49 (sh, 7 H, 8-H, 29-H, 30-H, 31-H, NH_a, NH_b).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 15.1, 15.6$ (2 q, C-21), 15.7, 16.6 (2 q, C-2), 20.2, 20.6 (2 q, C-17), 25.0, 25.5 (2 t, C-24), 26.4, 26.6 (2 t, C-23), 30.4, 30.7 (2 q, C-4), 31.6, 31.7 (2 t, C-6), 32.4, 32.6 (2 t, C-18), 34.5, 34.6, 34.6, 34.7 (4 t, C-19, C-25), 45.6, 45.9 (2 d, C-1), 56.5, 56.9 (2 d, C-5), 58.6, 61.5 (2 d, C-14), 69.7, 69.7 (2 t, C-32), 70.7, 71.9 (2 d, C-16), 73.6, 74.5 (2 d, C-27), 111.9, 112.1 (2 s, C-9), 113.6, 113.6 (d, C-11), 117.7, 117.8 (2 t, C-34), 125.6, 125.8 (2 d, C-31), 126.4, 127.1, 127.2, 127.9, 127.9, 128.1, 128.4, 128.5 (8 d, C-12, C-22, C-29, C-30), 130.6, 131.0 (2 s, C-7), 132.6, 132.6 (2 d, C-33), 133.1, 133.3 (2 d, C-8), 133.6, 134.2 (2 s, C-20), 140.6, 141.0 (2 s, C-28), 153.5, 153.7 (2 s, C-10), 168.9, 169.2, 169.5, 169.7, 175.0, 175.3, 175.3, 177.6 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Diastereomere 3 und 4

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.08$ (d, $^3J_{17,16} = 6.2$ Hz, 1.8 H, 17-H), 1.21 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 1.8 H, 2-H), 1.22 (d, $^3J_{17,16} = 6.2$ Hz, 1.2 H, 17-H), 1.18 (d, $^3J_{2,1} = 6.8$ Hz, 1.5 H, 2-H), 1.27 (d, $^3J_{17,16} = 6.5$ Hz, 1.2 H, 17-H), 1.48 (s, 1.8 H, 21-H), 1.56 (s, 1.2 H, 21-H), 1.52–1.79 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.84–2.20 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.66 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.1$ Hz, $^3J_{6a,5} = 6.6$ Hz, 0.4 H, 6-H_a), 2.79–2.85 (sh, 3.6 H, 4-H, 6-H_a), 3.07 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 9.1$ Hz, 0.4 H, 6-H_b), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.2$ Hz, 0.6 H, 6-H_b), 4.58 (m, 2 H, 32-H), 4.77–4.96 (sh, 3.6 H, 1-H, 14-H, 16-H, 22-H), 5.05 (m, 0.4 H, 16-H), 5.17 (m, 0.6 H, 27-H), 5.27–5.34 (sh, 1.8 H, 5-H, 27-H, 34-H_{cis}), 5.40 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.47 (ddt, $^3J_{34cis,33} = 17.2$ Hz, $^2J_{34cis,34trans} = ^4J_{34cis,32} = 1.6$ Hz, 0.6 H, 34-H_{cis}), 5.50 (ddt, $^3J_{34cis,33} = 17.2$ Hz, $^2J_{34cis,34trans} = ^4J_{34cis,32} = 1.6$ Hz, 0.4 H, 34-H_{cis}), 6.06 (m, 1 H, 33-H), 6.57 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.7$ Hz, 0.6 H, NH_a), 6.67 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 0.4 H, 11-H), 6.79 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 0.6 H, 11-H), 6.96–7.01 (sh, 0.8 H, NH_a, NH_b), 7.06–7.09 (sh, 1.2 H, 12-H, NH_b), 7.19–7.32 (sh, 5.4 H, 8-H, 29-H, 30-H, 31-H), 7.39 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 0.6 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 15.7, 15.8$ (2 q, C-21), 17.4, 17.4 (2 q, C-2), 20.1, 21.2 (2 q, C-17), 25.3, 25.8 (2 t, C-24), 26.4, 26.8 (2 t, C-23), 29.9, 30.0 (2 q, C-4), 31.3, 31.4 (2 t, C-6), 32.7, 32.7 (2 t, C-18), 34.6, 34.7, 34.8, 35.1 (4 t, C-19, C-25), 45.2, 45.4 (2 d, C-1), 56.3, 56.4 (2 d, C-5), 57.3, 58.4 (2 d, C-14), 69.7, 69.7 (2 t, C-32), 71.0, 71.4 (2 d, C-16), 73.3, 74.3 (2 d, C-27), 112.1, 112.3 (2 s, C-9), 113.4, 113.6 (d, C-11), 117.7, 117.8 (2 t, C-34), 125.5, 125.7, 125.9, 125.9 (4 d, C-22, C-29), 128.0, 128.1, 128.2, 128.3 (4 d, C-30, C-31), 128.7, 128.8 (2 d, C-12), 130.3, 130.3 (2 s, C-7), 132.6, 132.7 (2 d, C-33), 133.7 (2 d, C-8), 134.2, 134.4 (2 s, C-20), 138.9,

139.6 (2 s, C-28), 153.6, 153.8 (2 s, C-10), 168.7, 169.8, 170.0, 170.7, 172.3, 172.6, 173.0, 173.4 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

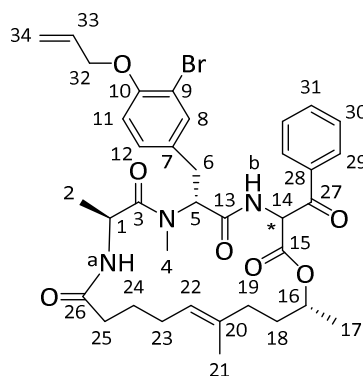
Schmelzbereich: 70–73°C

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₄ H ₄₄ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 606.3174 | 606.3201 |

(6R,9S,19R,E)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-benzoyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-tri-azacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (43)

Gemäß **AAV 13** wurden 258 mg (362 µmol) Aldolprodukt **41**, verunreinigt mit Vinylether **42**, in 7.2 ml abs. CH₂Cl₂ mit 182 mg (429 µmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 1 h 30 min) wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 9:1, 8:2), wodurch 211 mg (311 µmol, 86 % d. Th.) gewünschtes Keton **43**, verunreinigt mit Spuren des Vinylethers **44** als farbloser, glänzender Schaum erhalten wurden. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 76:24 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**43**) = 0.49]



43

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.04 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.55 (s, 3 H, 21-H), 1.57–1.80 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.93–2.24 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.83 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.1 Hz, ³J_{6a,5} = 6.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.89 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.1 Hz, ³J_{6b,5} = 9.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.56 (m, 2 H, 32-H), 4.88–5.04 (sh, 3 H, 1-H, 16-H, 22-H), 5.29 (ddt, ³J_{34trans,33} = 10.7 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.40 (dd, ³J_{5,6b} = 9.2 Hz, ³J_{5,6a} = 6.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.45 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.3 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 6.03 (ddt, ³J_{33,34cis} = 17.2 Hz, ³J_{33,34trans} = 10.7 Hz, ³J_{33,32} = 5.0 Hz, 1 H, 33-H), 6.17 (d, ³J_{14,NHb} = 9.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.75 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.83 (d, ³J_{NHa,1} = 8.9 Hz, 1 H, NH_a), 7.06 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.41 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.39–7.53 (sh, 3 H, NH_b, 30-H), 7.61 (m, 1 H, 31-H), 7.98 (d, ³J_{29,30} = 7.2 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.8 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 19.8 (q, C-17), 25.5 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 30.0 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.6 (t, C-18), 34.6, 34.7 (2 t, C-19, C-25), 45.4 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.3 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 72.0 (d, C-16), 112.2 (s, C-9), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 125.8 (d, C-22), 128.7, 128.8 (2 d, C-12, C-30), 129.4 (d, C-29), 130.2 (s, C-7), 132.6 (d, C-33), 133.9, 133.9 (2 d, C-8, C-31), 134.3, 134.4 (2 s, C-20, C-28), 153.8 (s, C-10), 167.9, 168.7, 172.3, 173.0 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 190.9 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.22 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.32 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.38 (s, 3 H, 21-H), 2.77 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.9 Hz, ³J_{6a,5} = 8.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 4.76 (m, 1 H, 16-H), 5.12 (m, 1 H, 1-H), 5.63 (dd, ³J_{5,6a} = 8.5 Hz, ³J_{5,6b} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.91 (d, ³J_{14,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 14-H), 6.04 (m, 1 H, 33-H), 6.27 (d, ³J_{NH_a,1} = 9.3 Hz, 1 H, NH_a), 6.78 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 7.37 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 8.11 (d, ³J_{29,30} = 7.2 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.6 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.5 (q, C-17), 25.2 (t, C-24), 26.8 (t, C-23), 30.5 (q, C-4), 31.8 (t, C-18), 31.2 (t, C-6), 44.7 (d, C-1), 56.1 (d, C-5), 57.1 (d, C-14), 72.8 (d, C-16), 112.2 (s, C-9), 127.1 (d, C-22), 128.6, 128.7 (2 d, C-12, C-30), 129.5 (d, C-29), 130.8 (s, C-7), 132.5, 132.6, 133.6 (3 d, C-8, C-31, C-33), 134.1, 135.2 (2 s, C-20, C-28), 153.7 (s, C-10), 166.1, 169.6, 172.8, 174.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 190.9 (s, C-27).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**43**) = 13.63 min, t_R (**40c**) = 15.99 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +27.4° (c = 1.00, CHCl₃)

Schmelzbereich: 64–66°C

Elementaranalyse:

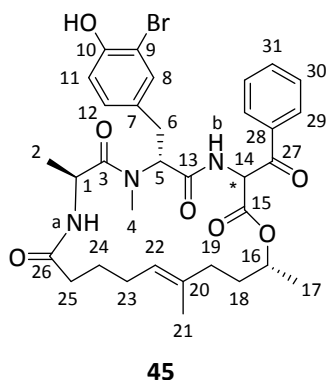
| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₆ H ₄₄ BrN ₃ O ₇ | Ber. | C 60.84 | H 6.24 | N 5.91 |
| (710.65) | Gef. | C 60.56 | H 6.20 | N 5.52 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₆ H ₄₅ BrN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 710.2435 | 710.2450 |

(6R,9S,19R,E)-3-Benzoyl-6-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (45)

Gemäß **AAV 14b** wurden 48.5 mg (68.3 μmol) des geschützten Ketons, verunreinigt mit Spuren des Vinylethers **44**, in 1 ml abs. MeOH gelöst und 1.2 mg (6.83 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 3.0 mg (6.83 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 1 h 45 min) wurden 50 Äquivalente DMSO (24 μl, 342 μmol) bezogen auf den Katalysator zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 95:5, 9:1, 8:2, 7:3). So konnten 41.5 mg (61.9 μmol, 91 % d. Th.) entschütztes Keton **45** als farbloser Feststoff erhalten werden. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 76:24 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**45**) = 0.28]



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.03 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.54 (s, 3 H, 21-H), 1.56–1.79 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.79–2.26 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.81 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.1 Hz, ³J_{6a,5} = 6.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.89 (s, 3 H, 4-H), 3.25 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.1 Hz, ³J_{6b,5} = 9.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.56 (m, 2 H, 32-H), 4.88–5.03 (sh, 3 H, 1-H, 16-H, 22-H), 5.39 (dd, ³J_{5,6b} = 9.1 Hz, ³J_{5,6a} = 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.11 (bs, 1 H, OH), 6.16 (d, ³J_{14,NHb} = 9.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.87 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.88 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.2 Hz, 1 H, NH_a), 7.02 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.31 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.39–7.52 (sh, 3 H, NH_b, 30-H), 7.61 (m, 1 H, 31-H), 7.97 (d, ³J_{29,30} = 7.4 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.8 (q, C-21), 17.3 (q, C-2), 19.7 (q, C-17), 25.4 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 30.5 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.6 (t, C-18), 34.5, 34.7 (2 t, C-19, C-25), 45.5 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.3 (d, C-14), 72.0 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.2 (d, C-11), 125.7 (d, C-22), 128.7 (d, C-30), 129.4 (d, C-29), 129.6 (d, C-12), 130.3 (s, C-7), 132.5 (d, C-8), 133.8 (d, C-31), 134.3, 134.4 (2 s, C-20, C-28), 151.4 (s, C-10), 167.9, 168.6, 172.5, 173.0 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 190.8 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.21 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.37 (s, 3 H, 21-H), 2.75 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.9 Hz, ³J_{6a,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 4.56 (m, 1 H, 22-H), 4.75 (m, 1 H, 16-H), 5.12 (m, 1 H, 1-H), 5.61 (dd, ³J_{5,6a} = 8.8 Hz, ³J_{5,6b} = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.91 (d, ³J_{14,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 14-H), 6.33 (d, ³J_{NH_a,1} = 9.0 Hz, 1 H, NH_a), 7.28 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 8.11 (d, ³J_{29,30} = 7.4 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.6 (q, C-21), 17.8 (q, C-2), 20.5 (q, C-17), 25.2 (t, C-24), 26.7 (t, C-23), 30.5 (q, C-4), 31.2 (t, C-18), 31.8 (t, C-6), 34.3, 35.4 (2 t, C-19, C-25), 44.7 (d, C-1), 56.1 (d, C-5), 57.7 (d, C-14), 72.8 (d, C-16), 110.0 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 127.0 (d, C-22), 128.7 (d, C-30), 129.4, 129.8 (2 d, C-12, C-29), 132.2 (d, C-8), 134.1, 135.2 (2 s, C-20, C-28), 151.3 (s, C-10), 166.1, 169.6, 172.8, 174.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 191.0 (s, C-27).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**45**) = 1.75 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +20.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Schmelzbereich: 74–76°C

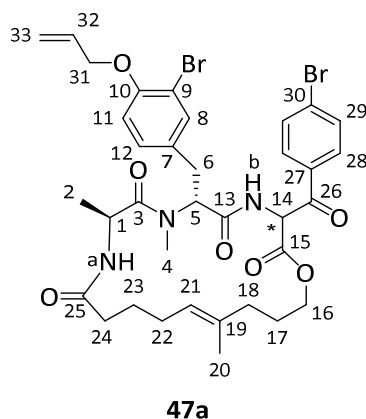
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{BrN}_3\text{O}_7^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ | 670.2122 | 670.2151 |

(6*R*,9*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(4-bromobenzoyl)-7,9,16-trimethyl-1-oxa-4,7,10-tri-azacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (47a)

Gemäß **AAV 12** wurden 178 mg (0.300 mmol) Makrocyclus **46** in 2.3 ml abs. THF mit 0.22 ml (1.53 mmol) DIPA in 3.3 ml abs. THF, 0.94 ml (1.50 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 111 mg (0.600 mmol) 4-Brombenzaldehyd in 1.8 ml abs. THF umgesetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion bei –65°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7) konnte das Diastereomeregemisch teilweise aufgetrennt werden. Es wurden drei Fraktionen als farbloser Schaum erhalten: 31.9 mg (0.041 mmol, 14 % d. Th.) Diastereomer 1 und 2, 49.7 mg (0.064 mmol, 21 % d. Th.) Diastereomer 3 und 4 sowie 46.4 mg einer Mischfraktion (55:45) aus Edukt **46** (0.038 mmol, 13 % d. Th.) und Aldolprodukt (0.031 mmol, 10 % d. Th.). Alle Fraktionen enthalten Spuren des Vinylethers.

Gemäß **AAV 13** wurden jeweils die Produktfraktion sowie die Mischfraktion oxidiert. Dazu wurden 80.3 mg (103 µmol) Aldolprodukt, verunreinigt mit Vinylether, in 2.1 ml abs. CH_2Cl_2 mit 53 mg (124 µmol) DMP und 46.3 mg Mischfraktion mit 32.5 mg (41.8 µmol) Produkt in 1.2 ml abs. CH_2Cl_2 mit 22 mg (50.2 µmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 1 h 45 min) wurden die Reaktionsmischungen aufgearbeitet und die Rückstände säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5, 9:1, 8:2), wodurch 66.3 mg (85.5 µmol, 29 % d. Th. über 2 Stufen) gewünschtes Keton **47a**, zusätzlich verunreinigt mit 5.4 mg (7.0 µmol, 2 % d. Th.) Vinylether **48a** als farbloser Feststoff erhalten wurde. Die Diastereomere liegen in CDCl_3 im Verhältnis 79:21 vor.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:3, R_f (**47a**) = 0.35]



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.29 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.52 (s, 3 H, 20-H), 1.61–1.74 (sh, 4 H, 17-H, 23-H), 1.79–2.20 (sh, 6 H, 18-H, 22-H, 24-H), 2.82 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.1 Hz, ³J_{6a,5} = 6.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.1 Hz, ³J_{6b,5} = 9.0 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.14 (m, 2 H, 16-H), 4.56 (d, ³J_{31,32} = 5.0 Hz, 2 H, 31-H), 4.88–4.96 (sh, 2 H, 1-H, 21-H), 5.28 (ddt, ³J_{33trans,32} = 10.6 Hz, ²J_{33trans,33cis} = ⁴J_{33trans,31} = 1.5 Hz, 1 H, 33-H_{trans}), 5.39 (dd, ³J_{5,6b} = 8.8 Hz, ³J_{5,6a} = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.45 (ddt, ³J_{33cis,32} = 17.3 Hz, ²J_{33cis,33trans} = ⁴J_{33cis,31} = 1.5 Hz, 1 H, 33-H_{cis}), 6.03 (ddt, ³J_{32,33cis} = 17.2 Hz, ³J_{32,33trans} = 10.3 Hz, ³J_{32,31} = 5.0 Hz, 1 H, 32-H), 6.10 (d, ³J_{14,NHb} = 9.1 Hz, 1 H, 14-H), 6.63 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.5 Hz, 1 H, NH_a), 6.76 (d, ³J_{11,12} = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.06 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.40 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.46 (d, ³J_{NH_b,14} = 8.9 Hz, 1 H, NH_b), 7.62 (d, ³J_{29,28} = 8.7 Hz, 2 H, 29-H), 7.87 (d, ³J_{28,29} = 8.7 Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.8 (q, C-20), 17.7 (q, C-2), 25.0, 25.5, 26.6 (3 t, C-17, C-22, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 34.2 (t, C-18), 35.1 (t, C-24), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.2 (d, C-14), 64.9 (d, C-16), 69.7 (t, C-31), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 117.8 (t, C-33), 126.0 (d, C-21), 128.8 (d, C-12), 130.1 (2 s, C-7, C-30), 130.8 (d, C-28), 132.2 (d, C-29), 132.5, 132.5 (s, C-27, d, C-32), 133.8, 133.8 (s, C-19, d, C-8), 153.8 (s, C-10), 167.5, 169.0, 172.5, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25), 190.0 (s, C-26).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.23 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 3 H, 2-H), 1.42 (s, 3 H, 20-H), 2.77 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.9 Hz, ³J_{6a,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.90 (m, 1 H, 16-H_a), 4.27 (m, 1 H, 16-H_b), 4.67 (m, 1 H, 21-H), 5.04 (m, 1 H, 1-H), 5.59 (dd, ³J_{5,6b} = 8.5 Hz, ³J_{5,6a} = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.88 (d, ³J_{14,NHb} = 5.4 Hz, 1 H, 14-H), 6.20 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.5 Hz, 1 H, NH_a), 7.36 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.65 (d, ³J_{29,28} = 8.6 Hz, 2 H, 29-H), 7.95 (d, ³J_{28,29} = 8.6 Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.9 (q, C-20), 17.9 (q, C-2), 24.8, 24.8, 26.8 (3 t, C-17, C-22, C-23), 30.6 (q, C-4), 34.6, 35.4 (2 t, C-19, C-25), 44.8 (d, C-1), 56.1 (d, C-5), 64.9 (d, C-16), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-33), 127.0 (d, C-21), 130.7 (d, C-28), 132.1 (d, C-29), 132.5, 132.6 (s, C-27, d, C-32), 133.5, 133.9 (s, C-19, d, C-8), 153.8 (s, C-10).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**47a**) = 6.91 min, t_R (**47a**) = 7.88 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +21.5° (c = 1.00, CHCl₃)

Schmelzbereich: 60–64°C

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₅ H ₄₁ Br ₂ N ₃ O ₇ | Ber. | C 54.21 | H 5.33 | N 5.42 |
| (775.52) | Gef. | C 54.08 | H 5.60 | N 4.97 |

HRMS (CI):

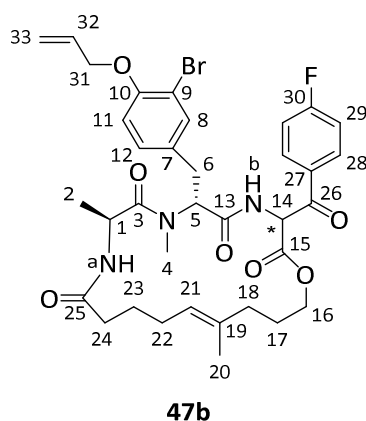
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₅ H ₄₁ Br ₂ N ₃ O ₇ ⁺ [M] ⁺ | Berechnet | Gefunden |
| | 773.1306 | 773.1357 |

(6*R*,9*S*,15*E*)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(4-fluorobenzoyl)-7,9,16-trimethyl-1-oxa-4,7,10-tri-azacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (47b)

Gemäß **AAV 12** wurden 178 mg (0.300 mmol) Makrocyclus **46** in 2.3 ml abs. THF mit 0.22 ml (1.53 mmol) DIPA in 2.3 ml abs. THF, 0.94 ml (1.50 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 74.5 mg (0.600 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd in 1.2 ml abs. THF umgesetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion bei -70°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7) konnte das Diastereomeregemisch teilweise aufgetrennt werden. Es wurden zwei Fraktionen als farbloser Schaum erhalten: 39.7 mg (0.055 mmol, 18 % d. Th.) Diastereomer 1 und 2, sowie 82.8 mg einer Mischfraktion (2:8) aus Edukt **46** (0.025 mmol, 8 % d. Th.) und Aldolprodukt (0.095 mmol, 32 % d. Th.). Alle Fraktionen enthalten Spuren des Vinylethers.

Gemäß **AAV 13** wurden jeweils die Produktfraktion sowie die Mischfraktion oxidiert. Dazu wurden 39.1 mg (54.6 μmol) Aldolprodukt, verunreinigt mit Vinylether, in 1.1 ml abs. CH_2Cl_2 mit 27.8 mg (65.5 μmol) DMP und 81.4 mg Mischfraktion mit 69.2 mg (96.5 μmol) Produkt in 2.3 ml abs. CH_2Cl_2 mit 49.2 mg (116 μmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 2 h) wurden die Reaktionsmischungen aufgearbeitet und die Rückstände säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5, 9:1, 8:2), wodurch 78.6 mg (110 μmol , 37 % d. Th. über 2 Stufen) gewünschtes Keton **47b**, zusätzlich verunreinigt mit 7.3 mg (10.2 μmol , 3 % d. Th.) Vinylether **48b** als farbloser Feststoff erhalten wurde. Die Diastereomere liegen in CDCl_3 im Verhältnis 78:22 vor.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:3, R_f (**47b**) = 0.35]



Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.27 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.51 (s, 3 H, 20-H), 1.57–1.73 (sh, 4 H, 17-H, 23-H), 1.74–2.17 (sh, 6 H, 18-H, 22-H, 24-H), 2.81 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.1$ Hz, $^3J_{6a,5} = 6.8$ Hz, 1 H, 6- H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.2$ Hz, $^3J_{6b,5} = 9.0$ Hz, 1 H, 6- H_b), 4.13 (m, 2 H, 16-H), 4.53 (d, $^3J_{31,32} = 5.0$ Hz, 2 H, 31-H), 4.87–4.96 (sh, 2 H, 1-H, 21-H), 5.26 (ddt, $^3J_{33\text{trans},32} = 10.6$ Hz, $^2J_{33\text{trans},33\text{cis}} = ^4J_{33\text{trans},31} = 1.4$ Hz, 1 H, 33- H_{trans}), 5.39 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.0$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.43 (ddt, $^3J_{33\text{cis},32} = 17.2$ Hz, $^2J_{33\text{cis},33\text{trans}} = ^4J_{33\text{cis},31} = 1.5$ Hz, 1 H, 33- H_{cis}), 6.01

(ddt, $^3J_{32,33cis} = 17.3$ Hz, $^3J_{32,33trans} = 10.3$ Hz, $^3J_{32,31} = 5.0$ Hz, 1 H, 32-H), 6.10 (d, $^3J_{14,NHb} = 9.0$ Hz, 1 H, 14-H), 6.63 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_a), 6.74 (d, $^3J_{11,12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.13 (m, 2 H, 29-H), 7.38 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 7.47 (d, $^3J_{NHb,14} = 9.1$ Hz, 1 H, NH_b), 8.04 (m, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 15.7$ (q, C-20), 17.6 (q, C-2), 25.0, 25.4, (2 t, C-17, C-23), 26.6 (t, C-22), 30.1 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 34.2 (t, C-18), 35.0 (t, C-24), 45.3 (d, C-1), 56.2 (d, C-5), 57.2 (d, C-14), 64.8 (d, C-16), 69.6 (t, C-31), 112.1 (s, C-9), 113.4 (d, C-11), 116.0 (d, $^2J_{29,F} = 22.1$ Hz, 29-H), 117.7 (t, C-33), 125.9 (d, C-21), 128.7 (d, C-12), 130.1, 130.1 (2 s, C-7, C-27), 132.3 (d, $^3J_{28,7} = 9.6$ Hz, C-28), 132.4 (d, C-32), 133.7, 133.8 (d, C-8, s, C-19), 153.7 (s, C-10), 166.5 (d, $^1J_{30,F} = 258$ Hz, C-30), 167.5, 169.0, 172.4, 173.5 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25), 189.3 (s, C-26).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.22$ (d, $^3J_{2,1} = 6.7$ Hz, 3 H, 2-H), 1.40 (s, 3 H, 20-H), 2.76 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.9$ Hz, $^3J_{6a,5} = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.89 (m, 1 H, 16-H_a), 4.25 (m, 1 H, 16-H_b), 4.65 (m, 1 H, 21-H), 5.04 (m, 1 H, 1-H), 5.59 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.90 (d, $^3J_{14,NHb} = 5.4$ Hz, 1 H, 14-H), 6.22 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.5$ Hz, 1 H, NH_a), 6.75 (d, $^3J_{11,12} = 8.4$ Hz, 1 H, 11-H), 7.16 (m, 2 H, 29-H), 7.34 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 8.12 (m, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 14.8$ (q, C-20), 17.8 (q, C-2), 24.3, 24.8, (2 t, C-17, C-23), 26.7 (t, C-22), 30.6 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 34.5 (t, C-18), 35.3 (t, C-24), 44.8 (d, C-1), 56.1 (d, C-5), 57.8 (d, C-14), 64.9 (d, C-16), 112.1 (s, C-9), 113.4 (d, C-11), 115.9 (d, $^2J_{29,F} = 22.0$ Hz, 29-H), 117.7 (t, C-33), 127.0 (d, C-21), 128.6 (d, C-12), 130.2, 130.5 (2 s, C-7, C-27), 132.0 (d, $^3J_{28,F} = 9.6$ Hz, C-28), 132.5 (d, C-32), 133.5, 133.9 (d, C-8, s, C-19), 153.6 (s, C-10), 166.1, 169.6, 172.6, 174.5 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25), 189.5 (s, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**47b**) = 4.63 min, t_R (**47b**) = 5.11 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +24.4^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

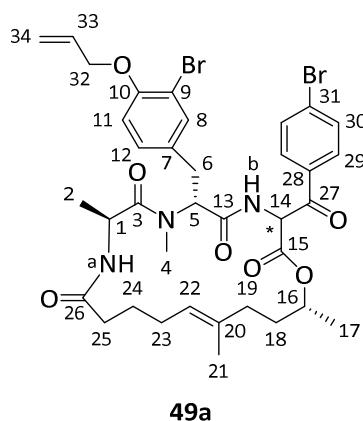
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₅ H ₄₂ BrFN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 714.2185 | 714.2189 |

(6R,9S,19R,E)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(4-bromobenzoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (49a)

Gemäß **AAV 12** wurden 152 mg (0.251 mmol) Makrocyclus **28** in 1.9 ml abs. THF mit 0.18 ml (1.28 mmol) DIPA in 1.9 ml abs. THF, 0.79 ml (1.26 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 92.9 mg (0.502 mmol) 4-Brombenzaldehyd in 1.0 ml abs. THF umgesetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion bei -65°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 8:2, 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7) wurden zwei Fraktionen als farbloser Schaum erhalten: 15.1 mg (0.019 mmol, 8 % d. Th.) Aldolprodukt, sowie 82.5 mg einer Mischfraktion aus Edukt **28** und Aldolprodukt. Alle Fraktionen enthalten Spuren des Vinylethers.

Die vereinigten Fraktionen wurden gemäß **AAV 13** oxidiert. Dazu wurden 97.6 mg Mischfraktion, verunreinigt mit Vinylether, in 2.5 ml abs. CH₂Cl₂ mit 64.1 mg (151 μmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 2 h) wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 95:5, 9:1, 8:2), wodurch 54.5 mg (69.0 μmol, 28 % d. Th. über 2 Stufen) gewünschtes Keton **49a**, zusätzlich verunreinigt mit 6.0 mg (7.6 μmol, 3 % d. Th.) Vinylether **50a** als farbloser Feststoff erhalten wurde. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 75:25 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**49a**) = 0.42]



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.08 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 3 H, 2-H), 1.54 (s, 3 H, 21-H), 1.58–1.81 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.92–2.21 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.79 (dd, ²J_{6a,6b} = 13.9 Hz, ³J_{6a,5} = 6.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.88 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, ²J_{6b,6a} = 13.8 Hz, ³J_{6b,5} = 9.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.55 (d, ³J_{32,33} = 4.9 Hz, 2 H, 32-H), 4.88–5.04 (sh, 3 H, 1-H, 16-H, 22-H), 5.28 (ddt, ³J_{34trans,33} = 10.6 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.4 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.36 (dd, ³J_{5,6b} = 9.4 Hz, ³J_{5,6a} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.45 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.3 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.4 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 6.03 (ddt, ³J_{33,34cis} = 17.1 Hz, ³J_{33,34trans} = 10.3 Hz, ³J_{33,32} = 5.0 Hz, 1 H, 33-H), 6.10 (d, ³J_{14,NHb} = 9.3 Hz, 1 H, 14-H), 6.74 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.80 (d, ³J_{NHa,1} = 8.9 Hz, 1 H, NH_a), 7.05 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.40 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 1 H, 8-H), 7.45 (d, ³J_{NHb,14} = 9.3 Hz, 1 H, NH_b), 7.59 (d, ³J_{30,29} = 8.6 Hz, 2 H, 30-H), 7.82 (d, ³J_{29,30} = 8.6 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.7 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 19.8 (q, C-17), 25.5 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 30.0 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 32.5 (t, C-18), 34.6, 34.7 (2 t, C-19, C-25), 45.3 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.0 (d, C-14), 69.6 (t, C-32), 72.1 (d, C-16), 112.1 (s, C-9), 113.4 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 125.8 (d, C-22), 128.8 (d, C-12), 129.9, 130.0 (2 s, C-7, C-31), 130.7 (d, C-29), 132.1 (d, C-30), 132.5, 132.5 (s, C-28, d, C-33), 133.9 (d, C-8), 134.3 (s, C-20), 153.8 (s, C-10), 167.7, 168.6, 172.3, 173.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 190.1 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.22 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.38 (s, 3 H, 21-H), 2.75 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.0 Hz, ³J_{6a,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 4.75 (m, 1 H, 16-H), 5.11 (m, 1 H, 1-H), 5.60 (dd, ³J_{5,6b} = 8.6 Hz, ³J_{5,6a} = 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.81 (d, ³J_{14,NHb} = 4.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.25 (d, ³J_{NHa,1} = 9.1 Hz, 1 H, NH_a), 6.76 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.36 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.65 (d, ³J_{30,29} = 8.6 Hz, 2 H, 30-H), 7.97 (d, ³J_{29,30} = 8.6 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.6 (q, C-21), 17.8 (q, C-2), 20.5 (q, C-17), 25.2 (t, C-24), 26.7 (t, C-23), 30.5 (q, C-4), 31.1 (t, C-6), 31.7 (t, C-18), 34.5, 35.4 (2 t, C-19, C-25), 44.6 (d, C-1), 56.0 (d, C-5), 57.6 (d, C-14), 72.9 (d, C-16), 113.5 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 127.1 (d, C-22), 128.6 (d, C-12), 129.5, 130.6 (2 s, C-7, C-31), 132.6 (d, C-33), 133.5 (d, C-8), 134.1 (s, C-20), 153.6 (s, C-10), 165.8, 169.6, 172.7, 174.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 190.3 (s, C-27).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**49a**) = 10.06 min, t_R (**47a**) = 11.96 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +13.7° (c = 1.00, CHCl₃)

Schmelzbereich: 65–69°C

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₆ H ₄₃ Br ₂ N ₃ O ₇ | Ber. | C 54.76 | H 5.49 | N 5.32 |
| (789.55) | Gef. | C 54.45 | H 5.21 | N 5.38 |

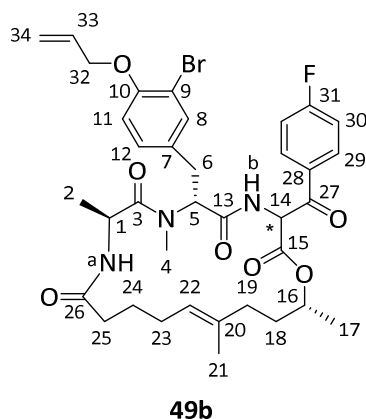
| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₆ H ₄₄ Br ₂ N ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 788.1541 | 788.1477 |

(6R,9S,19R,15E)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-(4-fluorobenzoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (49b**)**

Gemäß **AAV 12** wurden 115 mg (0.190 mmol) Makrocyclus **28** in 2.0 ml abs. THF mit 0.14 ml (0.97 mmol) DIPA in 2.5 ml abs. THF, 0.59 ml (0.95 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan und 47.2 mg (0.380 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd in 0.8 ml abs. THF sowie mit 31.4 mg (0.230 mmol) ausgeheiztem ZnCl₂ in 1.2 ml abs. THF umgesetzt. Nach 2 h 20 min wurde die Reaktion bei –78°C hydrolysiert. Durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 7:3, 6:4, 1:1, 4:6, 3:7) wurden 113 mg einer Mischfraktion aus Edukt **28** und Aldolprodukt erhalten.

Diese Mischfraktion wurde gemäß **AAV 13** oxidiert. Dazu wurden 113 mg Mischfraktion in 3.1 ml abs. CH₂Cl₂ mit 79.0 mg (186 μmol) DMP umgesetzt. Nach vollständiger Oxidation (DC-Kontrolle, 2 h) wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 95:5, 9:1, 8:2, 7:3), wodurch 51.3 mg (70.0 μmol, 37 % d. Th. über 2 Stufen) gewünschtes Keton **49b** als farbloser Feststoff erhalten wurde. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 75:25 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**49b**) = 0.35]



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.08 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.32 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.55 (s, 3 H, 21-H), 1.60–1.81 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.94–2.22 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.81 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.0 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 6.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.90 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.0 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 9.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.55 (d, $^3J_{32,33}$ = 4.9 Hz, $^4J_{32,34cis}$ = $^4J_{32,34trans}$ = 1.6 Hz 2 H, 32-H), 4.90–5.04 (sh, 3 H, 1-H, 16-H, 22-H), 5.29 (ddt, $^3J_{34trans,33}$ = 10.6 Hz, $^2J_{34trans,34cis}$ = $^4J_{34trans,32}$ = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.39 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 9.3 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.45 (ddt, $^3J_{34cis,33}$ = 17.3 Hz, $^2J_{34cis,34trans}$ = $^4J_{34cis,32}$ = 1.6 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 6.03 (ddt, $^3J_{33,34cis}$ = 17.4 Hz, $^3J_{33,34trans}$ = 10.5 Hz, $^3J_{33,32}$ = 5.0 Hz, 1 H, 33-H), 6.12 (d, $^3J_{14,NHb}$ = 9.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.76 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, 11-H), 6.80 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 8.8 Hz, 1 H, NH_a), 7.06 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.4 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.13 (m, 2 H, 30-H), 7.42 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.45 (d, $^3J_{NHb,14}$ = 9.3 Hz, 1 H, NH_b), 8.01 (m, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 15.8 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 19.8 (q, C-17), 25.5 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 30.0 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.6 (t, C-18), 34.6, 34.7 (2 t, C-19, C-25), 45.4 (d, C-1), 56.4 (d, C-5), 57.1 (d, C-14), 69.7 (t, C-32), 72.1 (d, C-16), 112.2 (s, C-9), 113.5 (d, C-11), 116.0 (d, $^2J_{30,F}$ = 22.3 Hz, 30-H), 117.8 (t, C-34), 125.8 (d, C-22), 128.8 (d, C-12), 130.1, 130.2 (2 s, C-7, C-28), 132.2 (d, $^3J_{29,F}$ = 9.6 Hz, C-29), 132.5 (d, C-33), 134.0 (d, C-8), 134.3 (s, C-20), 153.9 (s, C-10), 166.5 (d, $^1J_{31,F}$ = 258 Hz, C-31), 167.8, 168.7, 172.3, 173.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 189.4 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.23 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.32 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.39 (s, 3 H, 21-H), 2.76 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.0 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 4.76 (m, 1 H, 16-H), 5.12 (m, 1 H, 1-H), 5.62 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.85 (d, $^3J_{14,NHb}$ = 4.9 Hz, 1 H, 14-H), 6.24 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 9.1 Hz, 1 H, NH_a), 6.78 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.19 (m, 2 H, 30-H), 7.37 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 8.15 (m, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.6 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.5 (q, C-17), 25.2 (t, C-24), 26.8 (t, C-23), 30.5 (q, C-4), 31.2 (t, C-6), 31.8 (t, C-18), 34.5, 35.4 (2 t, C-19, C-25), 44.6 (d, C-1), 56.1 (d, C-5), 57.7 (d, C-14), 72.9 (d, C-16), 113.6 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 127.1 (d, C-22), 128.6 (d,

C-12), 130.2, 130.7 (2 s, C-7, C-28), 132.5, 132.6, 133.6 (2 d, C-8, C-33, s, C-20), 153.7 (s, C-10), 165.9, 169.7, 172.8, 174.5 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 189.5 (s, C-27).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +27.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Elementaranalyse:

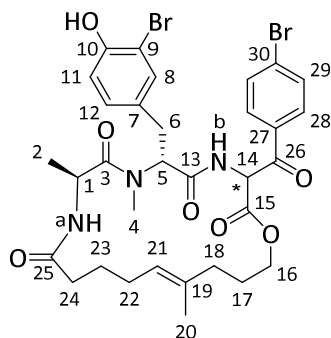
| | | | | |
|-----------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{BrFN}_3\text{O}_7$ | Ber. | C 59.34 | H 5.95 | N 5.77 |
| (728.64) | Gef. | C 59.64 | H 6.11 | N 5.47 |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{BrFN}_3\text{O}_7^+ [\text{M}+3\text{H}]^+$ | 730.2498 | 730.2495 |

(6R,9S,E)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(4-bromobenzoyl)-7,9,16-trimethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (51a)

Gemäß **AAV 14b** wurden 49.1 mg (63.3 μmol) des geschützten Ketons **47a**, verunreinigt mit 4 mg (5.2 μmol) Vinylether **48a**, in 1.0 ml abs. MeOH gelöst und 1.2 mg (6.85 μmol) Chinolin-carbonsäure sowie 3.0 mg (6.85 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 3 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (24 μl , 343 μmol) bezogen auf den Katalysator zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 100:0, 9:1, 8:2, 7:3). So konnten 37.2 mg (50.6 μmol , 80 % d. Th.) entschütztes Keton **51a** als farbloser Feststoff erhalten werden. Die Diastereomere liegen in CDCl_3 im Verhältnis 79:21 vor.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:3, R_f (**51a**) = 0.24]



51a

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.27$ (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.52 (s, 3 H, 20-H), 1.58–1.75 (sh, 4 H, 17-H, 23-H), 1.77–2.19 (sh, 6 H, 18-H, 22-H, 24-H), 2.82 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.3$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.93 (s, 3 H, 4-H), 3.24 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.2$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.13 (m, 2 H, 16-H), 4.88–4.95 (sh, 2 H, 1-H, 21-H), 5.39 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 6.10 (d, $^3J_{14,\text{NHb}} = 9.0$ Hz, 1 H, 14-H), 6.11 (bs, 1 H, OH), 6.65 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_a), 6.88 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.02 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.30 (d, $^4J_{8,12} = 1.9$ Hz, 1 H, 8-H), 7.47 (d, $^3J_{\text{NHb},14} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_b), 7.62 (d, $^3J_{29,28} = 8.6$ Hz, 2 H, 29-H), 7.87 (d, $^3J_{28,29} = 8.6$ Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.8 (q, C-20), 17.7 (q, C-2), 25.0, 25.5, 26.6 (3 t, C-17, C-22, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 34.2 (t, C-18), 35.1 (t, C-24), 45.4 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.3 (d, C-14), 64.9 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.2 (d, C-11), 125.9 (d, C-21), 129.6, 129.7, 130.2 (d, C-12, 2 s, C-7, C-30), 130.8 (d, C-28), 132.2 (d, C-29), 132.5, 132.5 (d, C-8, s, C-27), 133.8 (s, C-19), 151.4 (s, C-10), 167.3, 169.1, 172.7, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25), 190.0 (s, C-26).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.22 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.41 (s, 3 H, 20-H), 2.76 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.9 Hz, ³J_{6a,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 3.25 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.8 Hz, ³J_{6b,5} = 6.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.90 (m, 1 H, 16-H_a), 4.27 (m, 1 H, 16-H_b), 4.68 (m, 1 H, 21-H), 5.04 (m, 1 H, 1-H), 5.59 (dd, ³J_{5,6b} = 9.1 Hz, ³J_{5,6a} = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.89 (d, ³J_{14,NHb} = 5.4 Hz, 1 H, 14-H), 6.25 (d, ³J_{NHa,1} = 8.4 Hz, 1 H, NH_a), 7.27 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.64 (d, ³J_{29,28} = 8.8 Hz, 2 H, 29-H), 7.94 (d, ³J_{28,29} = 8.6 Hz, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.9 (q, C-20), 17.7 (q, C-2), 24.4, 24.8, 26.7 (3 t, C-17, C-22, C-23), 29.7 (q, C-4), 30.7 (t, C-6), 31.4 (t, C-18), 35.4 (t, C-24), 44.9 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.8 (d, C-14), 65.0 (d, C-16), 110.0 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 126.9 (d, C-21), 129.4, 129.5, 130.1 (d, C-12, 2 s, C-7, C-30), 130.7 (d, C-28), 132.1 (d, C-29), 132.5, 132.6 (d, C-8, s, C-27), 133.9 (s, C-19), 151.3 (s, C-10), 166.0, 169.6, 173.0, 174.7 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**51a**) = 3.00 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +61.2° (c = 1.00, CHCl₃)

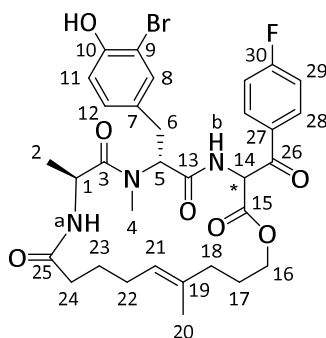
Schmelzbereich: 85–89°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₂ H ₃₇ Br ₂ N ₃ O ₇ ⁺ [M] ⁺ | 733.0993 | 733.1013 |

(6R,9S,E)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(4-fluorobenzoyl)-7,9,16-trimethyl-1-oxa-4,7,10-triaza-cyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (51b)

Gemäß **AAV 14b** wurden 49.5 mg (69.3 μmol) des geschützten Ketons **47b**, verunreinigt mit 4.7 mg (6.5 μmol) Vinylether **48b**, in 1.1 ml abs. MeOH gelöst und 1.3 mg (7.58 μmol) Chinolin-carbonsäure sowie 3.3 mg (7.58 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle) wurden 50 Äquivalente DMSO (27 μl, 379 μmol) bezogen auf den Katalysator zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 100:0, 9:1, 8:2, 7:3). So konnten 42.7 mg (63.3 μmol, 91 % d. Th.) entschütztes Keton **51b** als farbloser Feststoff erhalten werden. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 73:27 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**51b**) = 0.16]



51b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.29 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.52 (s, 3 H, 20-H), 1.60–1.72 (sh, 4 H, 17-H, 23-H), 1.73–2.19 (sh, 6 H, 18-H, 22-H, 24-H), 2.83 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 6.9 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.93 (s, 3 H, 4-H), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.1 Hz, ³J_{6b,5} = 8.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.14 (m, 2 H, 16-H), 4.88–4.96 (sh, 2 H, 1-H, 21-H), 5.40 (dd, ³J_{5,6b} = 8.8 Hz, ³J_{5,6a} = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.76 (bs, 1 H, OH), 6.11 (d, ³J_{14,NHb} = 9.0 Hz, 1 H, 14-H), 6.63 (d, ³J_{NHa,1} = 8.4 Hz, 1 H, NH_a), 6.89 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (d, ³J_{12,11} = 8.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.15 (m, 2 H, 29-H), 7.31 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.47 (d, ³J_{NHb,14} = 9.0 Hz, 1 H, NH_b), 8.06 (m, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.8 (q, C-20), 17.7 (q, C-2), 25.1, 25.5, (2 t, C-17, C-23), 26.6 (t, C-22), 30.2 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 34.2 (t, C-18), 35.1 (t, C-24), 45.4 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.3 (d, C-14), 64.9 (d, C-16), 69.6 (t, C-31), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, ²J_{29,F} = 22.1 Hz, 29-H), 116.2 (d, C-11), 125.9 (d, C-21), 129.5 (d, C-12), 129.9, 130.2 (2 s, C-7, C-27), 132.3 (d, ³J_{28,7} = 9.8 Hz, C-28), 132.4 (d, C-8), 133.8 (s, C-19), 151.4 (s, C-10), 166.6 (d, ¹J_{30,F} = 258 Hz, C-30), 167.4, 169.1, 172.6, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25), 189.3 (s, C-26).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.24 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.42 (s, 3 H, 20-H), 2.77 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.8 Hz, ³J_{6a,5} = 8.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 3.90 (m, 1 H, 16-H_a), 4.28 (m, 1 H, 16-H_b), 4.67 (m, 1 H, 21-H), 5.06 (m, 1 H, 1-H), 5.60 (dd, ³J_{5,6b} = 8.6 Hz, ³J_{5,6a} = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.91 (d, ³J_{14,NHb} = 5.5 Hz, 1 H, 14-H), 6.21 (d, ³J_{NHa,1} = 7.1 Hz, 1 H, NH_a), 7.18 (m, 2 H, 29-H), 7.28 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 8.13 (m, 2 H, 28-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.9 (q, C-20), 17.8 (q, C-2), 26.8 (t, C-22), 30.7 (q, C-4), 34.5 (t, C-18), 35.4 (t, C-24), 44.9 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.9 (d, C-14), 65.0 (d, C-16), 116.1 (d, C-11), 127.0 (d, C-21), 129.5 (d, C-12), 132.1 (d, ³J_{28,F} = 9.7 Hz, C-28), 132.2 (d, C-8), 151.2 (s, C-10).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**51b**) = 2.10 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +32.6^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

Schmelzbereich: 69–74°C

Elementaranalyse:

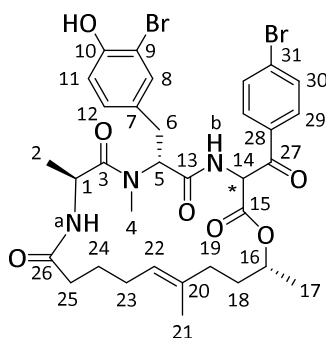
| | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₂ H ₃₇ BrFN ₃ O ₇ (674.55) | Ber. | C 56.98 | H 5.53 | N 6.23 |
| | Gef. | C 57.09 | H 5.70 | N 6.03 |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₂ H ₃₇ BrFN ₃ O ₇ ⁺ [M] ⁺ | 673.1793 | 673.1806 |

(6*R*,9*S*,19*R*,*E*)-6-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(4-bromobenzoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (52a)

Gemäß **AAV 14b** wurden 30.4 mg (38.5 μmol) des geschützten Ketons **49a**, verunreinigt mit 3.4 mg (4.3 μmol) Vinylether 50a, in 0.7 ml abs. MeOH gelöst und 1.1 mg (6.42 μmol) Chinolin-carbonsäure sowie 2.8 mg (6.42 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle) wurden 50 Äquivalente DMSO (23 μl, 321 μmol) bezogen auf den Katalysator zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 100:0, 9:1, 8:2, 7:3). So konnten 24.6 mg (32.8 μmol, 85 % d. Th.) entschütztes Keton **52a** als farbloser Feststoff erhalten werden. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 7:3 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**52a**) = 0.27]



52a

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.08 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.54 (s, 3 H, 21-H), 1.57–1.83 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.93–2.22 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.80 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 6.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.89 (s, 3 H, 4-H), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.0 Hz, ³J_{6b,5} = 9.1 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.89–5.04 (sh, 3 H, 1-H, 16-H, 22-H), 5.38 (dd, ³J_{5,6b} = 9.3 Hz, ³J_{5,6a} = 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.83 (bs, 1 H, OH), 6.10 (d, ³J_{14,NHb} = 9.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.80 (d, ³J_{NHa,1} = 8.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.89 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.03 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.31 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.46 (d, ³J_{NHb,14} = 9.2 Hz, 1 H, NH_b), 7.60 (d, ³J_{30,29} = 8.7 Hz, 2 H, 30-H), 7.83 (d, ³J_{29,30} = 8.7 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.8 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 19.9 (q, C-17), 25.5 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 30.0 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.6 (t, C-18), 34.6, 34.7 (2 t, C-19, C-25), 45.4 (d, C-1), 56.4 (d, C-5), 57.2 (d, C-14), 72.2 (d, C-16), 110.2 (s, C-9), 116.2 (d, C-11), 125.8 (d, C-22), 129.8,

129.8, 130.0 (2 s, C-7, C-31, d, C-12), 130.8 (d, C-29), 132.1 (d, C-30), 132.5, 132.6 (d, C-8, s, C-28), 134.3 (s, C-20), 151.4 (s, C-10), 167.7, 168.7, 172.5, 173.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 190.1 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.22 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 3 H, 2-H), 1.39 (s, 3 H, 21-H), 2.75 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.0 Hz, ³J_{6a,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.96 (s, 3 H, 4-H), 4.55 (m, 1 H, 22-H), 4.76 (m, 1 H, 16-H), 5.12 (m, 1 H, 1-H), 5.60 (dd, ³J_{5,6b} = 8.4 Hz, ³J_{5,6a} = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.82 (d, ³J_{14,NHb} = 4.8 Hz, 1 H, 14-H), 6.26 (d, ³J_{NHa,1} = 9.0 Hz, 1 H, NH_a), 7.28 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.42 (d, ³J_{NHb,14} = 4.7 Hz, 1 H, NH_b), 7.66 (d, ³J_{30,29} = 8.6 Hz, 2 H, 30-H), 7.97 (d, ³J_{29,30} = 8.7 Hz, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.7 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.5 (q, C-17), 25.2 (t, C-24), 26.8 (t, C-23), 30.6 (q, C-4), 31.2 (t, C-6), 31.8 (t, C-18), 34.6, 35.4 (2 t, C-19, C-25), 44.7 (d, C-1), 56.1 (d, C-5), 57.7 (d, C-14), 73.0 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.1 (d, C-11), 127.1 (d, C-22), 129.5, 129.6, 130.4 (2 s, C-7, C-31, d, C-12), 130.8 (d, C-29), 132.2 (d, C-30), 134.1 (s, C-20), 151.2 (s, C-10), 165.8, 169.7, 172.9, 174.5 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**52a**) = 4.08 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +25.3^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

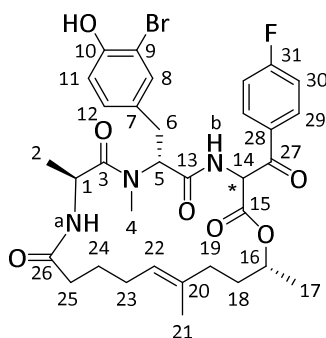
Schmelzbereich: 86–90°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₃ H ₃₉ Br ₂ N ₃ O ₇ ⁺ [M] ⁺ | 747.1149 | 747.1157 |

(6R,9S,19R,E)-6-(3-bromo-4-hydroxybenzyl)-3-(4-fluorobenzoyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (52b)

Gemäß **AAV 14b** wurden 36.3 mg (49.8 μmol) des geschützten Ketons **49b** in 0.8 ml abs. MeOH gelöst und 1.3 mg (7.47 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 3.2 mg (7.47 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 2 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (27 μl, 374 μmol) bezogen auf den Katalysator zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 8:2, 7:3). So konnten 34.2 mg (49.7 μmol, quant.) entschütztes Keton **52b** als farbloser Feststoff erhalten werden. Die Diastereomere liegen in CDCl₃ im Verhältnis 72:28 vor.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**52b**) = 0.23]



52b

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.07 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.31 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.54 (s, 3 H, 21-H), 1.58–1.81 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.92–2.23 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.81 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.2 Hz, ³J_{6a,5} = 6.5 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.89 (s, 3 H, 4-H), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.0 Hz, ³J_{6b,5} = 9.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.89–5.04 (sh, 3 H, 1-H, 16-H, 22-H), 5.39 (dd, ³J_{5,6b} = 9.3 Hz, ³J_{5,6a} = 6.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.96 (bs, 1 H, OH), 6.11 (d, ³J_{14,NHb} = 9.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.82 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.8 Hz, 1 H, NH_a), 6.88 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.03 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.13 (m, 2 H, 30-H), 7.31 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.47 (d, ³J_{NH_b,14} = 9.2 Hz, 1 H, NH_b), 8.01 (m, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 15.8 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 19.8 (q, C-17), 25.5 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 30.0 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.6 (t, C-18), 34.6, 34.7 (2 t, C-19, C-25), 45.4 (d, C-1), 56.3 (d, C-5), 57.2 (d, C-14), 72.1 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.0 (d, ²J_{30,F} = 22.4 Hz, 30-H), 116.2 (d, C-11), 125.8 (d, C-22), 129.7, 129.8, 130.2 (2 s, C-7, C-28, d, C-12), 132.2 (d, ³J_{29,F} = 9.6 Hz, C-29), 132.5 (d, C-8), 134.3 (s, C-20), 151.4 (s, C-10), 166.5 (d, ¹J_{31,F} = 257 Hz, C-31), 167.7, 168.7, 172.4, 173.1 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 189.3 (s, C-27).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.22 (d, ³J_{17,16} = 6.2 Hz, 3 H, 17-H), 1.38 (s, 3 H, 21-H), 2.75 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.0 Hz, ³J_{6a,5} = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.97 (s, 3 H, 4-H), 4.53 (m, 1 H, 22-H), 4.76 (m, 1 H, 16-H), 5.12 (m, 1 H, 1-H), 5.61 (dd, ³J_{5,6b} = 8.4 Hz, ³J_{5,6a} = 7.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.86 (d, ³J_{14,NHb} = 4.9 Hz, 1 H, 14-H), 6.27 (d, ³J_{NH_a,1} = 9.1 Hz, 1 H, NH_a), 6.88 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.19 (m, 2 H, 30-H), 7.28 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.41 (d, ³J_{NH_b,14} = 4.8 Hz, 1 H, NH_b), 8.15 (m, 2 H, 29-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.6 (q, C-21), 17.9 (q, C-2), 20.5 (q, C-17), 25.2 (t, C-24), 26.7 (t, C-23), 30.5 (q, C-4), 31.2 (t, C-6), 31.8 (t, C-18), 34.5, 35.4 (2 t, C-19, C-25), 44.7 (d, C-1), 56.1 (d, C-5), 57.7 (d, C-14), 72.9 (d, C-16), 110.0 (s, C-9), 127.1 (d, C-22), 129.4, 130.2, 130.3 (2 s, C-7, C-28, d, C-12), 132.5 (d, C-8), 151.2 (s, C-10), 165.9, 169.6, 172.9, 174.5 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26), 189.5 (s, C-27).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**52b**) = 2.71 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +22.9° (c = 1.00, CHCl₃)

Schmelzbereich: 81–85°C

Elementaranalyse:

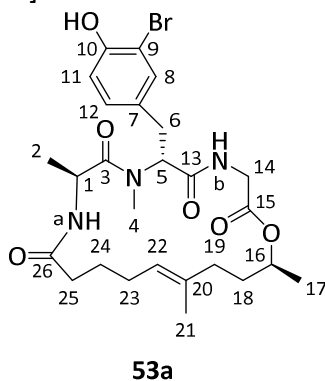
| | | | | |
|------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₃ H ₃₉ BrFN ₃ O ₇ | Ber. | C 57.56 | H 5.71 | N 6.10 |
| (688.58) | Gef. | C 57.51 | H 5.94 | N 5.56 |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₃ H ₄₀ BrFN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 688.2028 | 688.2031 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclono-nadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53a)

Gemäß **AAV 14b** wurden 40.0 mg (66.0 µmol) Allylether **20a** in 1.0 ml abs. MeOH gelöst und 1.1 mg (6.60 µmol) Chinolincarbonsäure sowie 2.9 mg (6.60 µmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 2 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (23 µl, 330 µmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 7:3), wodurch 36.6 mg (64.6 µmol, 98 % d. Th.) des gewünschten Produkts **53a** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**53a**) = 0.10]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.23 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.28 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.56 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.62–1.84 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.90 (m, 1 H, 19-H_a), 2.01–2.10 (sh, 3 H, 19-H_b, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.80 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.2 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.3 Hz, ³J_{6b,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.40 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 3.2 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.40 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.82 (m, 1 H, 1-H), 4.93 (m, 1 H, 16-H), 5.04 (t, ³J_{22,23} = 6.9 Hz, 1 H, 22-H), 5.33 (dd, ³J_{5,6b} = 8.7 Hz, ³J_{5,6a} = 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.29 (bs, 1 H, OH), 6.77 (dd, ³J_{NHb,14b} = 9.5 Hz, ³J_{NHb,14a} = 3.0 Hz, 1 H, NH_b), 6.90 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.92 (d, ³J_{NHa,1} = 7.9 Hz, 1 H, NH_a), 7.04 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 1.9 Hz, 1 H, 12-H), 7.30 (d, ⁴J_{8,12} = 1.8 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.2 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 19.6 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 26.2 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.7 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 71.3 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.2 (d, C-11), 125.3 (d, C-22), 129.5

(d, C-12), 130.0 (s, C-7), 132.4 (d, C-8), 134.4 (s, C-20), 151.4 (s, C-10), 169.8, 170.2, 173.3, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, *t_R* (**53a**) = 1.44 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +2.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

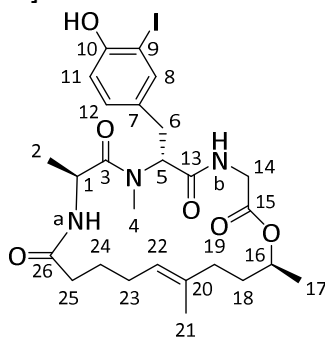
Schmelzbereich: 75–79°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₆ H ₃₈ BrN ₃ O ₆ ⁺ [M+2H] ⁺ | 567.1938 | 567.1955 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Iodo-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53b**)**

Gemäß **AAV 14b** wurden 35.0 mg (53.6 μmol) Allylether **20b** in 0.8 ml abs. MeOH gelöst und 1.0 mg (5.90 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 2.3 mg (5.36 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 1 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (19 μl, 268 μmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 6:4, 1:1), wodurch 32.9 mg (53.6 μmol, quant.) des gewünschten Produkts **53b** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 1:1, R_f (**53b**) = 0.18]



53b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.23 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.27 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.56 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.63–1.84 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.91 (m, 1 H, 19-H_a), 2.01–2.10 (sh, 3 H, 19-H_b, 23-H), 2.20 (m, 2 H, 25-H), 2.80 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.4 Hz, ³J_{6a,5} = 7.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.42 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 3.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.40 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.5 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.81 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.93 (m, 1 H, 16-H), 5.05 (t, ³J_{22,23} = 6.9 Hz, 1 H, 22-H), 5.34 (dd, ³J_{5,6b} = 8.5 Hz, ³J_{5,6a} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.52 (s, 1 H, OH), 6.78 (dd, ³J_{NHb,14b} = 9.5 Hz, ³J_{NHb,14a} = 3.2 Hz, 1 H, NH_b), 6.86 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.91 (d, ³J_{NHa,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.06 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.50 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 16.2$ (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 19.6 (q, C-17), 25.6 (t, C-24), 26.2 (t, C-23), 30.3 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 33.0 (t, C-18), 34.7 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 71.3 (d, C-16), 85.2 (s, C-9), 115.1 (d, C-11), 125.3 (d, C-22), 130.4, 130.5 (s, C-7, d, C-12), 134.4 (s, C-20), 138.6 (d, C-8), 154.2 (s, C-10), 169.8, 170.1, 173.4, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**53b**) = 1.50 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -10.2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

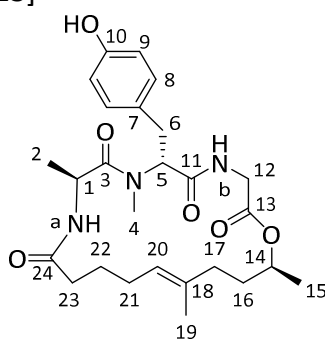
Schmelzbereich: 79–83°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6^+$ [M] ⁺ | 613.1643 | 613.1645 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53c)

Gemäß **AAV 14b** wurden 35.5 mg (67.3 μmol) Allylether **20c** in 1.0 ml abs. MeOH gelöst und 1.2 mg (6.73 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 2.9 mg (6.73 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 2 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (24 μl , 337 μmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 6:4, 1:1), wodurch 29.5 mg (60.5 μmol , 90 % d. Th.) des gewünschten Produkts **53c** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1, R_f (**53c**) = 0.13]



53c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.22$ (d, $^3J_{15,14} = 6.4$ Hz, 3 H, 15-H), 1.22 (d, $^3J_{2,1} = 6.2$ Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.56 (sh, 4 H, 16-H_a, 19-H), 1.62–1.85 (sh, 3 H, 16-H_b, 22-H), 1.91 (m, 1 H, 17-H_a), 2.01–2.10 (sh, 3 H, 17-H_b, 21-H), 2.20 (m, 2 H, 23-H), 2.86 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, $^3J_{6a,5} = 8.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.0$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.42 (dd, $^2J_{12a,12b} = 17.9$ Hz, $^3J_{12a,\text{NHb}} = 3.4$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.39 (dd, $^2J_{12b,12a} = 17.9$ Hz, $^3J_{12b,\text{NHb}} = 9.4$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.78 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}} = ^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.92 (m, 1 H, 14-H), 5.03 (t, $^3J_{20,21} = 7.1$ Hz, 1 H, 20-H), 5.40 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.74 (d, $^3J_{9,8} = 8.5$ Hz, 2 H, 9-H),

6.79 (dd, $^3J_{\text{NHb},12\text{b}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{NHb},12\text{a}} = 3.3$ Hz, 1 H, NH_b), 6.97 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 7.5$ Hz, 1 H, NH_a), 7.04 (d, $^3J_{8,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 8-H), 7.08 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 16.2$ (q, C-19), 17.2 (q, C-2), 19.6 (q, C-15), 25.6 (t, C-22), 26.2 (t, C-21), 30.2 (q, C-4), 31.7 (t, C-6), 32.9 (t, C-16), 34.6 (t, C-23), 35.0 (t, C-17), 40.8 (t, C-12), 45.9 (d, C-1), 56.8 (d, C-5), 71.3 (d, C-14), 115.5 (d, C-9), 125.3 (d, C-20), 127.3 (s, C-7), 129.9 (d, C-8), 134.4 (s, C-18), 155.1 (s, C-10), 170.1, 170.2, 173.6, 173.7 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_{R} (**53c**) = 1.28 min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.3^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

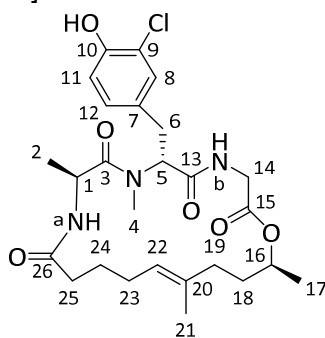
Schmelzbereich: 143–147°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 488.2755 | 488.2741 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Chloro-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53d)

Gemäß **AAV 14b** wurden 35.0 mg (62.3 μmol) Allylether **20d** in 0.9 ml abs. MeOH gelöst und 1.1 mg (6.23 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 2.7 mg (6.23 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 1 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (22 μl , 312 μmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 6:4, 1:1), wodurch 32.5 mg (62.3 μmol , quant.) des gewünschten Produkts **53d** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 1:1, R_f (**53d**) = 0.17]



53d

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.23$ (d, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 3 H, 17-H), 1.28 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.56 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.62–1.85 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.91 (m, 1 H, 19-H_a), 2.01–2.10 (sh, 3 H, 19-H_b, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.80 (dd, $^2J_{6\text{a},6\text{b}} = 14.4$ Hz, $^3J_{6\text{a},5} = 7.3$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, $^2J_{6\text{b},6\text{a}} = 14.3$ Hz, $^3J_{6\text{b},5} = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.40 (dd, $^2J_{14\text{a},14\text{b}} = 18.0$ Hz, $^3J_{14\text{a},\text{NHb}} = 3.3$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.40 (dd, $^2J_{14\text{b},14\text{a}} = 17.9$ Hz, $^3J_{14\text{b},\text{NHb}} = 9.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.82 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}} = ^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.93 (m, 1 H, 16-H), 5.04 (t, $^3J_{22,23} = 6.9$ Hz,

1 H, 22-H), 5.34 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.2$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.31 (bs, 1 H, OH), 6.77 (dd, $^3J_{\text{NHb},14b} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{NHb},14a} = 3.2$ Hz, 1 H, NH_b), 6.90 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.93 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 7.7$ Hz, 1 H, NH_a), 7.00 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.1$ Hz, 1 H, 12-H), 7.16 (d, $^4J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 16.2$ (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 19.5 (q, C-17), 25.7 (t, C-24), 26.2 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.7 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 71.3 (d, C-16), 116.4 (d, C-11), 120.0 (s, C-9), 125.3 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 129.5, 129.6 (s, C-7, d, C-8), 134.4 (s, C-20), 150.5 (s, C-10), 169.8, 170.2, 173.3, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**53d**) = 1.39 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +5.2^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

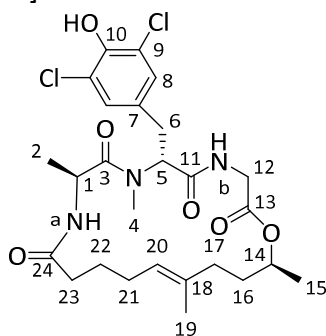
Schmelzbereich: 72–75°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₆ H ₃₆ ClN ₃ O ₆ ⁺ [M] ⁺ | 521.2287 | 521.2297 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3,5-Dichloro-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53e)

Gemäß **AAV 14b** wurden 36.0 mg (60.4 μmol) Allylether **20e** in 0.9 ml abs. MeOH gelöst und 1.1 mg (6.04 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 2.6 mg (6.04 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 2 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (22 μl , 302 μmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 8:2, 7:3), wodurch 32.0 mg (57.5 μmol , 95 % d. Th.) des gewünschten Produkts **53e** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**53e**) = 0.18]



53e

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.23$ (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.30 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.56 (sh, 4 H, 16-H_a, 19-H), 1.63–1.84 (sh, 3 H, 16-H_b, 22-H), 1.91 (m, 1 H, 17-H_a), 2.01–2.10 (sh, 3 H, 17-H_b, 21-H), 2.19 (m, 2 H, 23-H), 2.76 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.3$ Hz, $^3J_{6a,5} = 6.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.92 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.3$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.41 (dd,

$^2J_{12a,12b} = 17.9$ Hz, $^3J_{12a,NHb} = 3.3$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.41 (dd, $^2J_{12b,12a} = 17.9$ Hz, $^3J_{12b,NHb} = 9.6$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.84 (dq, $^3J_{1,NHa} = ^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.93 (m, 1 H, 14-H), 5.04 (t, $^3J_{20,21} = 6.9$ Hz, 1 H, 20-H), 5.31 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.78 (dd, $^3J_{NHb,12b} = 9.5$ Hz, $^3J_{NHb,12a} = 3.1$ Hz, 1 H, NH_b), 6.88 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_a), 7.11 (s, 2 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 16.2$ (q, C-19), 17.4 (q, C-2), 19.6 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 26.2 (t, C-21), 30.2 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 32.9 (t, C-16), 34.7 (t, C-23), 35.0 (t, C-17), 40.8 (t, C-12), 45.9 (d, C-1), 56.4 (d, C-5), 71.3 (d, C-14), 121.2 (s, C-9), 125.4 (d, C-20), 128.7 (d, C-8), 130.1 (s, C-7), 134.3 (s, C-18), 146.8 (s, C-10), 169.5, 170.1, 173.2, 173.6 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**53e**) = 1.64 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +3.9^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

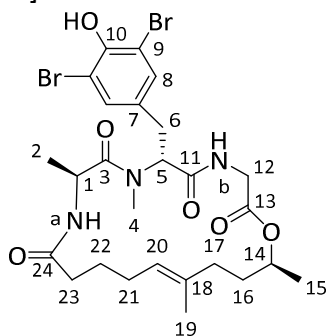
Schmelzbereich: 78–83°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₆ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 556.1976 | 556.1980 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3,5-Dichloro-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53f)

Gemäß **AAV 14b** wurden 41.0 mg (59.8 μmol) Allylether **20f** in 0.9 ml abs. MeOH gelöst und 1.0 mg (5.98 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 2.6 mg (5.98 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 2 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (21 μl , 299 μmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 8:2, 7:3), wodurch 38.6 mg (59.8 μmol , quant.) des gewünschten Produkts **53f** als farbloser Feststoff erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**53e**) = 0.18]



53f

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.23$ (d, $^3J_{15,14} = 6.3$ Hz, 3 H, 15-H), 1.30 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.58 (sh, 4 H, 16-H_a, 19-H), 1.62–1.84 (sh, 3 H, 16-H_b, 22-H), 1.91 (m, 1 H, 17-H_a), 2.02–2.10 (sh, 3 H, 17-H_b, 21-H), 2.19 (m, 2 H, 23-H), 2.76 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.3$ Hz, $^3J_{6a,5} = 6.9$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.28 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.3$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.41 (dd,

$^2J_{12a,12b} = 17.9$ Hz, $^3J_{12a,NHb} = 3.3$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.40 (dd, $^2J_{12b,12a} = 17.9$ Hz, $^3J_{12b,NHb} = 9.6$ Hz, 1 H, 12-H_b), 4.84 (dq, $^3J_{1,NHa} = ^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.93 (m, 1 H, 14-H), 5.04 (t, $^3J_{20,21} = 6.9$ Hz, 1 H, 20-H), 5.31 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,6a} = 6.9$ Hz, 1 H, 5-H), 6.10 (bs, 1 H, OH), 6.79 (dd, $^3J_{NHb,12b} = 9.5$ Hz, $^3J_{NHb,12a} = 3.2$ Hz, 1 H, NH_b), 6.86 (d, $^3J_{NHa,1} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_a), 7.30 (s, 2 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 16.2$ (q, C-19), 17.5 (q, C-2), 19.6 (q, C-15), 25.7 (t, C-22), 26.2 (t, C-21), 30.2 (q, C-4), 31.3 (t, C-6), 32.9 (t, C-16), 34.7 (t, C-23), 35.0 (t, C-17), 40.8 (t, C-12), 45.9 (d, C-1), 56.4 (d, C-5), 71.2 (d, C-14), 109.9, (s, C-9), 125.4 (d, C-20), 131.4 (s, C-7), 132.4 (d, C-8), 134.3, (s, C-18), 148.4 (s, C-10), 169.4, 170.1, 173.2, 173.6 (4 s, C-3, C-11, C-13, C-24).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**53f**) = 1.71 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

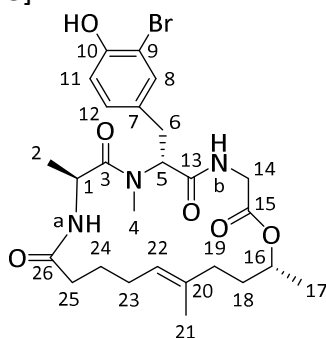
Schmelzbereich: 86–90°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₆ H ₃₇ Br ₂ N ₃ O ₆ ⁺ [M+2H] ⁺ | 645.1044 | 645.1055 |

(6R,9S,19R,15E)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclono-nadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (53g)

Gemäß **AAV 14b** wurden 45.0 mg (74.2 μmol) Allylether **28** in 1.1 ml abs. MeOH gelöst und 1.3 mg (7.42 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 3.2 mg (7.42 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 2 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (26 μl , 371 μmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 6:4, 1:1), wodurch 38.3 mg (67.6 μmol , 91 % d. Th.) des gewünschten Produkts **53g** als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 1:1, R_f (**53f**) = 0.25]



53g

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.20$ (d, $^3J_{17,16} = 6.2$ Hz, 3 H, 17-H), 1.29 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.45–1.53 (sh, 4 H, 24-H_a, 21-H), 1.58–1.85 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_b), 1.95–2.19 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.79 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.2$ Hz, $^3J_{6a,5} = 6.8$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.87 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.2$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.9$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.46 (dd, $^2J_{14a,14b} = 18.2$ Hz, $^3J_{14a,NHb} = 2.9$ Hz, 1 H, 14-

Experimenteller Teil

H_a), 4.45 (dd, ²J_{14b,14a} = 18.3 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.2 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.84–5.02 (sh, 3 H, 1-H, 22-H, 16-H), 5.35 (dd, ³J_{5,6b} = 8.7 Hz, ³J_{5,6a} = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.33 (bs, 1 H, OH), 6.73 (dd, ³J_{NHb,14b} = 9.1 Hz, ³J_{NHb,14a} = 2.6 Hz, 1 H, NH_b), 6.90 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.03–7.06 (sh, 2 H, NH_a, 12-H), 7.31 (d, ⁴J_{8,12} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.6 (q, C-21), 17.2 (q, C-2), 20.4 (q, C-17), 26.2 (t, C-24), 26.7 (t, C-23), 30.0 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 32.5 (t, C-18), 35.0, 35.1 (2 t, C-19, C-25), 40.6 (t, C-14), 45.3 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 70.7 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.2 (d, C-11), 126.1 (d, C-22), 129.6 (d, C-12), 130.0 (s, C-7), 132.5 (d, C-8), 134.1 (s, C-20), 151.4 (s, C-10), 169.3, 170.6, 173.0, 173.2 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**53g**) = 1.64 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -15.4° (c = 1.00, CHCl₃)

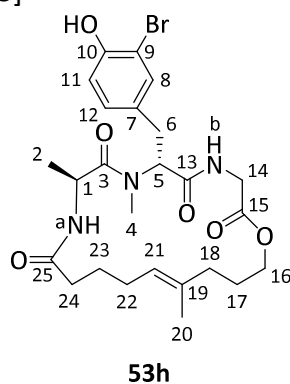
Schmelzbereich: 72–76°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₂₆ H ₃₇ BrN ₃ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 566.1860 | 566.1859 |

(6R,9S,E)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-7,9,16-trimethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (**53h**)

Gemäß **AAV 14b** wurden 79.5 mg (134 μmol) Allylether **46** in 2.0 ml abs. MeOH gelöst und 2.3 mg (13.4 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 5.8 mg (13.4 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle, 1 h) wurden 50 Äquivalente DMSO (48 μl, 670 μmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 6:4, 1:1), wodurch 74.0 mg (134 μmol, quant.) des gewünschten Produkts **53h** als leicht gelblicher Feststoff erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 1:1, R_f (**53h**) = 0.15]



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.28 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.56 (s, 3 H, 20-H), 1.58–1.83 (sh, 4 H, 17-H, 23-H), 2.00–2.17 (sh, 6 H, 18-H, 22-H, 24-H), 2.81 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.3 Hz, ³J_{6a,5} =

7.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.90 (s, 3 H, 4-H), 3.29 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.3$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.49 (dd, $^2J_{14a,14b} = 18.1$ Hz, $^3J_{14a,NHb} = 3.2$ Hz, 1 H, 14-H_a), 3.99 (ddd, $^2J_{16a,16b} = 10.8$ Hz, $^3J_{16a,17a} = 6.8$ Hz, $^3J_{16a,17b} = 5.7$ Hz, 1 H, 16-H_a), 4.33 (ddd, $^2J_{16b,16a} = 10.7$ Hz, $^3J_{16b,17a} = 8.3$ Hz, $^3J_{16b,17b} = 6.7$ Hz, 1 H, 16-H_b), 4.44 (dd, $^2J_{14b,14a} = 18.1$ Hz, $^3J_{14b,NHb} = 9.3$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.85 (dq, $^3J_{1,NHa} = ^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 5.01 (t, $^3J_{21,22} = 6.9$ Hz, 1 H, 21-H), 5.34 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.7$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.83 (bs, 1 H, OH), 6.75 (d, $^3J_{NHb,14b} = 9.3$ Hz, $^3J_{NHb,14a} = 2.9$ Hz, 1 H, NH_b), 6.87 (d, $^3J_{NHa,1} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_a), 6.91 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.06 (d, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.31 (d, $^4J_{8,12} = 2.0$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.9 (q, C-20), 17.3 (q, C-2), 25.2, 25.9, (2 t, C-17, C-23), 26.7 (t, C-22), 30.1 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 34.4 (t, C-18), 35.2 (t, C-24), 40.6 (t, C-14), 45.6 (d, C-1), 56.6 (d, C-5), 63.9 (d, C-16), 110.1 (s, C-9), 116.2 (d, C-11), 126.0 (d, C-21), 129.7 (d, C-12), 130.2 (s, C-7), 132.4 (d, C-8), 134.0 (s, C-19), 151.3 (s, C-10), 169.6, 171.0, 172.9, 173.4 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-25).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**53h**) = 1.22 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.4^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

Schmelzbereich: 63–68°C

Elementaranalyse:

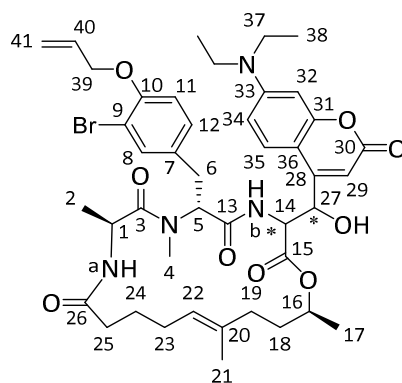
| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₅ H ₃₄ BrN ₃ O ₆ | Ber. | C 54.35 | H 6.20 | N 7.61 |
| (552.46) | Gef. | C 54.21 | H 6.26 | N 7.11 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₅ H ₃₅ BrN ₃ O ₆ ⁺ [M+H] ⁺ | 552.1704 | 552.1732 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-Allyloxy-3-bromobenzyl)-3-((7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)(hydroxy)methyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (56**)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 0.13 ml (928 μmol) DIPA in 1.4 ml abs. THF in einem Schlenkkolben vorgelegt, auf –40°C abgekühlt und langsam 0.55 ml (875 μmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan zugetropft. Die Basenlösung wurde für 10 min bei RT gerührt und anschließend auf –78°C abgekühlt. In einem zweiten Schlenkkolben wurden 31.1 mg (228 μmol) ZnCl₂ ausgeheizt und 106 mg (175 μmol) Makrocyclus **20a** in 1.7 ml abs. THF zugegeben, ebenfalls auf –78°C abgekühlt und zur frisch zubereiteten LDA-Lösung langsam hinzugegetropft. Die knallrote Enolat-Lösung wurde 30 min bei –78°C zur Transmetallierung gerührt. Danach wurde eine Lösung aus 64.5 mg (263 μmol) 7-(Diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-carbaldehyd **54b** in abs. THF (2 ml/mmol) hinzugegetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit Et₂O verdünnt und mit 1 M NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Nach Erwärmen auf RT wurde die wässrige Phase mit EE extrahiert und die vereinigte organische Phase über

Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels präparativer HPLC (RP, Luna, ACN/H₂O 7:3) in zwei Fraktionen aufgetrennt. Es wurden 56.8 mg (66.7 μmol, 38 % d. Th.) Aldolprodukt **56** als gelber Feststoff und 6.0 mg (7.0 μmol, 4 % d. Th.) des entsprechenden Vinylethers erhalten. In den NMR-Spektren überlappen zwei Diastereomere, sodass sich 3 Signalsätze im Verhältnis 6:2:2 ergeben.


56

Diastereomerengemisch

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.02 (d, ³J_{2,1} = 6.3 Hz, 1.8 H, 2-H), 1.08 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 0.6 H, 2-H), 1.16–1.25 (sh, 9 H, 2-H, 17-H, 38-H), 1.33 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 0.6 H, 17-H), 1.43 (m, 0.6 H, 18-H_a), 1.48 (s, 0.6 H, 21-H), 1.56 (s, 2.4 H, 21-H), 1.59–1.86 (sh, 3.4 H, 18-H, 24-H), 1.88–2.36 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.75–2.95 (sh, 4 H, 6-H_a, 4-H), 3.07 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 7.0 Hz, 0.3 H, 6-H_b), 3.27 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.0 Hz, ³J_{6b,5} = 6.9 Hz, 0.7 H, 6-H_b), 3.33–3.43 (sh, 4 H, 37-H), 4.25 (d, ³J_{OH,27} = 4.1 Hz, 0.5 H, OH), 4.41 (d, ³J_{OH,27} = 3.0 Hz, 0.2 H, OH), 4.55–4.59 (sh, 2.2 H, 1-H, 39-H), 4.75–4.94 (sh, 2.5 H, 1-H, 14-H, 16-H), 5.00–5.14 (sh, 1.3 H, 16-H, 22-H), 5.26–5.31 (sh, 2.1 H, 27-H, 41-H, OH), 5.37–5.52 (sh, 1.8 H, 5-H, 41-H), 5.61 (dd, ³J_{5,6a} = 11.1 Hz, ³J_{5,6b} = 5.6 Hz, 0.2 H, 5-H), 5.70 (m, 0.2 H, 27-H), 6.03 (m, 1.0 H, 40-H), 6.28 (d, ⁴J_{29,27} = 0.9 Hz, 0.6 H, 29-H), 6.35–6.37 (sh, 0.6 H, 29-H, NH_a), 6.44 (d, ⁴J_{32,34} = 2.5 Hz, 0.2 H, 32-H), 6.50 (d, ⁴J_{32,34} = 2.5 Hz, 0.8 H, 32-H), 6.58 (dd, ³J_{34,35} = 9.1 Hz, ⁴J_{34,32} = 2.5 Hz, 0.2 H, 34-H), 6.66 (dd, ³J_{34,35} = 9.1 Hz, ⁴J_{34,32} = 2.6 Hz, 0.8 H, 34-H), 6.75–6.83 (sh, 1.8 H, 11-H, NH_a), 6.95 (dd, ³J_{12,11} = 8.5 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.1 Hz, 0.2 H, 12-H), 7.05 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 0.8 H, 12-H), 7.09 (d, ³J_{NHb,14} = 9.6 Hz, 0.3 H, NH_b), 7.26 (m, 0.2 H, 8-H), 7.32 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 0.2 H, 8-H), 7.34 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 0.6 H, 8-H), 7.38–7.40 (sh, 0.4 H, 35-H, NH_b), 7.46 (d, ³J_{NHb,14} = 8.7 Hz, 0.5 H, NH_b), 7.58 (d, ³J_{35,34} = 9.1 Hz, 0.6 H, 35-H), 7.82 (d, ³J_{35,34} = 9.1 Hz, 0.2 H, 35-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 12.5 (q, C-38), 15.3, 15.8, 16.2, 16.3, 17.7, 17.7, 19.0, 20.0, 20.2 (12 q, C-2, C-17, C-21), 23.6, 25.3, 25.6, 26.3, 26.4, 27.0 (8 t, C-23, C-24), 30.2, 30.2, 30.6, 30.9, 31.2, 32.7 (4 q, C-4, 4 t, C-6), 32.8, 31.1 (4 t, C-18), 34.8, 34.8, 35.0, 35.2 (8 t, C-19, C-25), 44.7 (t, C-37), 45.4, 45.6, 46.1 (4 d, C-1), 53.4, 55.7, 55.8, 56.2, 56.3, 56.7 (8 d, C-5, C-14), 68.4, 69.6, 69.7, 70.5, 70.9, 71.5, 72.2, 72.5 (8 d, C-16, C-27, 4 t, C-39), 97.8, 97.9, 98.0 (d, C-32), 105.4, 105.9, 106.2, 106.8 (4 d, C-29, 4 s, C-36), 108.0, 108.8, 109.0 (4 d, C-34), 111.9, 112.0, 112.2 (4

s, C-9), 113.6, 113.7 (4 d, C-11), 117.6, 117.7, 117.8 (4 t, C-41), 123.8, 124.7, 125.1, 125.2, 125.3, 125.9 (8 d, C-22, C-35), 128.0, 128.5 (4 d, C-12), 130.1, 130.3, 130.5 (4 s, C-7), 132.5, 132.7, 133.1 133.4, 133.5, 133.8 (8 d, C-8, C-40), 134.2, 134.6 (4 s, C-20), 150.3, 150.4, 150.6, 153.5, 153.6, 153.7, 153.8, 154.0, 154.3, 156.2, 156.4 (16 s, C-10, C-28, C-31, C-33), 162.3, 162.4, 162.5 (4 s, C-30), 167.7, 168.2, 169.2, 169.6, 169.9, 170.0, 173.1, 173.3, 174.0, 174.2, 174.6, 175.0 (16 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**53h**) = 5.11 min

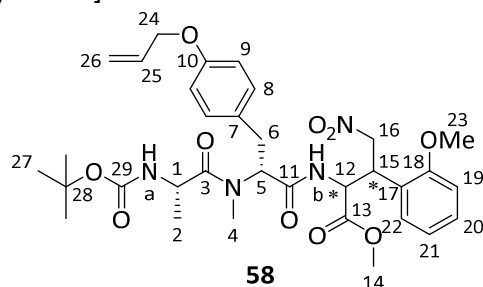
Schmelzbereich: 98–102°C

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₄₃ H ₅₅ BrN ₄ O ₉ ⁺ [M] ⁺ | 850.3147 | 850.3158 |

((S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-((R)-O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-2-amino-3-(2-methoxyphenyl)-4-nitro-butansäure-methylester (58**)**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden bei –40°C 0.71 ml (1.13 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan langsam zu einer Lösung aus 0.17 ml (1.20 mmol) DIPA in 1.8 ml abs. THF getropft. Die farblose Basenlösung wurde nach Entfernen des Kältebades 10 min bei RT gerührt und anschließend auf –78°C gekühlt. In einem zweiten Schlenkrohr wurden 38.2 mg (0.280 mmol) ZnCl₂ ausgeheizt und anschließend 119 mg (0.250 mmol) Tripeptid **15a** in 3.5 ml abs. THF hinzugegeben, ebenfalls auf –78°C gekühlt und anschließend zur frisch zubereiteten LDA-Lösung langsam hinzugegeben. Nach 30 min bei –78°C wurden 50.2 mg (0.280 mmol) des Nitroalkens **57** in 1 ml abs. THF zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auftauen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Et₂O verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit EE extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/ Et₂O 95:5, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4), wodurch 59.1 mg (0.090 mmol, 36 % d. Th.) des gewünschten Michael-Produkts **58** als leicht gelblicher Schaum erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**58**) = 0.54]



Diastereomeregemisch

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.78 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 0.9 H, 2-H), 0.90 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 2.1 H, 2-H), 1.43 (s, 3.4 H, 27-H), 1.45 (s, 3.1 H, 27-H), 1.46 (s, 2.5 H, 27-H), 2.37 (s, 0.8 H, 4-H), 2.76–2.95 (sh, 3.2 H, 4-H, 6-H_a), 3.08 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.2 Hz, ³J_{6b,5} = 5.6 Hz, 0.3 H, 6-H_b), 3.19 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.0 Hz, ³J_{6b,5} = 5.5 Hz, 0.35 H, 6-H_b), 3.20 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.5 Hz, ³J_{6b,5} = 6.9 Hz, 0.35 H, 6-H_b), 3.51 (s, 0.9 H, 14-H), 3.66 (s, 0.9 H, 14-H), 3.71 (s, 1.2 H, 14-H), 3.80 (s, 0.9 H, 23-H), 3.86 (s, 1.2 H, 23-H), 3.87 (s, 0.9 H, 23-H), 4.13–4.27 (sh, 1 H, 1-H, 15-H), 4.37–4.48 (sh, 3 H, 1-H, 15-H, 24-H), 4.67–4.96 (sh, 2.3 H, 12-H, 16-H), 5.12–5.17 (sh, 0.7 H, 12-H), 5.23–5.39 (sh, 4 H, 5-H, 26-H, NH_a), 6.00 (m, 1 H, 25-H), 6.68–6.91 (sh, 5 H, 9-H, 19-H, 21-H, NH_b), 6.97–7.09 (sh, 3 H, 8-H, 20-H), 7.23–7.28 (m, 1 H, 22-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 17.7, 17.9, 18.3 (4 q, C-2), 28.3 (4 q, C-27), 29.9, 30.7, 30.9 (4 q, C-4), 32.2, 32.5, 32.7 (4 t, C-6), 41.1, 42.5, 42.7 (4 d, C-15), 46.6, 46.7 (4 d, C-1), 52.3, 52.3, 52.4, 52.6, 53.1, 53.2 (4 d, C-12, 4 q, C-14), 55.6 (4 q, C-23), 56.5, 57.4 (4 d, C-5), 68.8 (4 t, C-24), 75.2, 75.8, 75.7 (4 t, C-16), 79.6, 79.8 (4 s, C-28), 111.2, 111.2, 111.2, 111.3 (4 d, C-19), 114.7, 114.8, 114.8 (4 d, C-9), 117.6 (4 t, C-26), 120.8, 120.9, 121.0 (4 d, C-21), 122.5, 123.2, 123.3 (4 s, C-17), 128.5, 128.6, 129.6, 129.7, 129.7, 129.8, 129.8, 129.9, 130.1, 130.7 (4 s, C-7, 12 d, C-8, C-20, C-22), 129.6 (d, C-8), 133.2 (4 d, C-25), 155.0, 155.2, 155.4, 157.2, 157.3, 157.4, 157.5, 157.5 (12 s, C-10, C-18, C-29), 169.4, 169.8, 170.0, 170.2, 170.6, 174.1, 174.2, 174.6 (12 s, C-3, C-11, C-13).

Elementaranalyse:

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₃ H ₄₄ N ₄ O ₁₀ | Ber. | C 60.35 | H 6.75 | N 8.53 |
| (656.72) | Gef. | C 60.01 | H 6.64 | N 8.23 |

HRMS (CI):

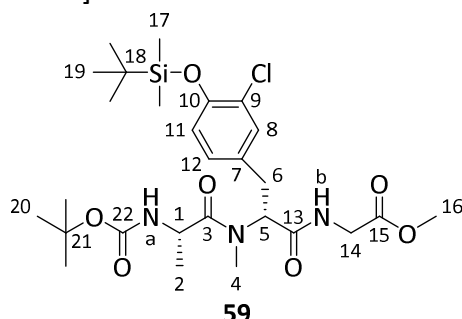
| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₃ H ₄₅ N ₄ O ₁₀ ⁺ [M+H] ⁺ | 657.3130 | 657.3183 |

((S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-((R)-O-tert-butylidimethylsilyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-glycin-methylester (59)

Gemäß **AAV 14b** wurden 450 mg (0.879 mmol) allylgeschütztes Tripeptid **15b** in 13.2.0 ml abs. MeOH gelöst und 7.6 mg (0.044 mmol) Chinolincarbonsäure sowie 19.1 mg (0.044 mmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (DC-Kontrolle) wurden 50 Äq. DMSO (0.16 ml, 2.20 mmol), bezogen auf den Katalysator, zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 1:1), wodurch 407 mg (0.862 mmol, 98 % d. Th.) des entschützten Produkts als farbloser Feststoff erhalten wurden. 399 mg (0.846 mmol) des entschützten Tripeptids wurden anschließend gemäß **AAV 15** mit 69.4 mg (1.02 mmol) Imidazol sowie 154 mg (1.02 mmol) TBDMSCl in 4.2 ml abs. DMF umgesetzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-

Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 7:3), wodurch 434 mg (0.740 mmol, 88 % d. Th.) gewünschtes Produkt **59**, als farbloser Schaum erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 1:1, R_f (**59**) = 0.46]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.18 (s, 6 H, 17-H), 0.97 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.00 (s, 9 H, 19-H), 1.40 (s, 9 H, 20-H), 2.90 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.4 Hz, ³J_{6a,5} = 11.4 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.95 (s, 3 H, 4-H), 3.33 (dd, ²J_{6b,6a} = 15.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.73 (s, 3 H, 16-H), 3.84 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.8 Hz, ³J_{14a,NHb} = 5.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.14 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.8 Hz, ³J_{14b,NHb} = 6.4 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.43 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 5.20 (d, ³J_{NHa,1} = 7.0 Hz, 1 H, NH_a), 5.56 (dd, ³J_{5,6a} = 11.0 Hz, ³J_{5,6b} = 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.77 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.91 (bs, 1 H, NH_b), 6.94 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.14 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = -4.4 (q, C-17), 17.4 (q, C-2), 18.3 (s, C-18), 25.6 (q, C-19), 28.3 (q, C-20), 30.7 (q, C-4), 32.3 (t, C-6), 41.1 (t, C-14), 46.6 (d, C-1), 52.2 (q, C-16), 56.6 (d, C-5), 80.0 (s, C-21), 120.7 (d, C-11), 125.3 (s, C-9), 127.8 (d, C-12), 130.3 (d, C-8), 130.8 (s, C-7), 150.2, 155.8 (2 s, C-10, C-22), 169.9, 170.1, 174.8 (3 s, C-3, C-13, C-15).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +43.6^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

Elementaranalyse:

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₂₇ H ₄₄ ClN ₃ O ₇ | Ber. | C 55.32 | H 7.57 | N 7.17 |
| (586.19) | Gef. | C 55.01 | H 7.66 | N 6.96 |

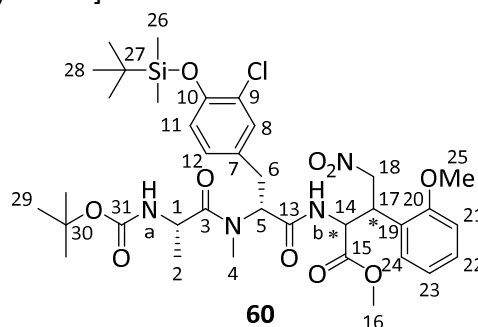
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₂₇ H ₄₅ ClN ₃ O ₇ ⁺ [M+H] ⁺ | 586.2710 | 586.2718 |

((S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-((R)-O-tert-butyl dimethylsilyl-3-chloro-N-methyl-tyrosyl)-2-amino-3-(2-methoxyphenyl)-4-nitro-butansäure-methylester (60**)**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre bei -40°C 0.44 ml (0.200 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan langsam zu einer Lösung aus 0.11 ml (0.760 mmol) DIPA in 1.1 ml abs. THF getropft. Die farblose Basenlösung wurde nach Entfernen des Kältebades 10 min bei RT gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt. In einem zweiten Schlenkrohr wurden 30.0 mg (0.220 mmol) ZnCl₂ ausgeheizt und anschließend 117 mg (0.200 mmol) Tripeptid **59** in 3.0 ml abs. THF hinzugegeben, ebenfalls auf -78°C gekühlt und

anschließend zur frisch zubereiteten LDA-Lösung langsam hinzugegeben. Nach 30 min bei -78°C wurden 39.4 mg (0.220 mmol) des Nitroalkens **57** in 1 ml abs. THF zugegeben. Nach 1 h 45 min wurde die Reaktionslösung bei -60°C mit Et_2O verdünnt und mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit EE extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5, 9:1, 8:2, 7:3), wodurch 95.2 mg (0.124 mmol, 62 % d. Th.) des gewünschten Michael-Produkts **60** (dr 35:30:20:15) als farbloser Schaum erhalten wurden.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:3, R_f (**60**) = 0.63]



Diastereomeregemisch

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.15 (s, 2.1 H, 26-H), 0.17 (s, 1.2 H, 26-H), 0.17 (s, 0.9 H, 26-H), 0.17 (s, 1.8 H, 26-H), 0.84 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 0.92–0.96 (sh, 2 H, 2-H), 0.99 (s, 3.2 H, 28-H), 1.00 (s, 5.8 H, 26-H), 1.44 (s, 4.5 H, 29-H), 1.46 (s, 1.8 H, 29-H), 1.47 (s, 2.7 H, 29-H), 2.34 (s, 1 H, 4-H), 2.72–2.92 (sh, 3 H, 4-H, 6-H_a), 3.06 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 15.4 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 5.4 Hz, 0.3 H, 6-H_b), 3.16 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.8 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 6.4 Hz, 0.3 H, 6-H_b), 3.51 (s, 0.6 H, 16-H), 3.67 (s, 1.3 H, 16-H), 3.71 (s, 1.1 H, 16-H), 3.81 (s, 1.1 H, 25-H), 3.86 (s, 1.3 H, 25-H), 3.87 (s, 0.6 H, 25-H), 4.13–4.46 (sh, 2 H, 1-H, 17-H), 4.73–4.97 (sh, 2.4 H, 14-H, 18-H), 5.03–5.41 (sh, 2.6 H, 5-H, 14-H, NH_a), 6.72–7.13 (sh, 7 H, 8-H, 11-H, 12-H, 21-H, 22-H, 23-H, NH_b), 7.26 (m, 1 H, 24-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = -4.4 (4 q, C-26), 17.7, 17.9, 18.3 (4 q, C-2, 4 s, C-27), 25.6 (4 q, C-28), 28.3 (4 q, C-29), 29.8, 30.6, 30.8 (4 q, C-4), 32.0, 32.2, 32.4 (4 t, C-6), 41.3, 41.4, 42.6 (4 d, C-17), 46.6, 46.7 (4 d, C-1), 52.2, 52.3, 52.3, 52.5, 52.6, 53.1, 53.3, 53.6 (4 d, C-14, 4 q, C-16), 55.6, 56.1 (4 q, C-25), 56.8, 56.9, 56.9, 57.1 (4 d, C-5), 75.2, 75.5, 75.8, 75.9 (4 t, C-18), 79.7, 79.9 (4 s, C-30), 111.2, 111.3, 111.4 (4 d, C-21), 120.7, 120.7, 120.8, 120.8, 120.9, 121.0, 121.1 (8 d, C-11, C-23), 122.7, 122.9, 123.1, 123.3 (4 s, C-19), 125.3, 125.4, 125.4 (4 s, C-9), 127.7, 127.8, 127.9, 127.9 (4 d, C-12), 129.8, 129.9, 130.2, 130.2, 130.3, 130.3, 130.4, 130.4, 130.8 (4 s, C-7, 12 d, C-8, C-22, C-24), 150.3, 150.3, 150.4, 155.0, 155.2, 155.5, 157.2, 157.5, 157.6 (12 s, C-10, C-20, C-31), 169.1, 169.6, 169.7, 170.2, 170.3, 170.6, 174.2, 174.3, 174.3, 174.7 (12 s, C-3, C-13, C-15).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/ H_2O 8:2, t_R (**60**) = 6.49 min, t_R (**60**) = 7.17 min

Elementaranalyse:

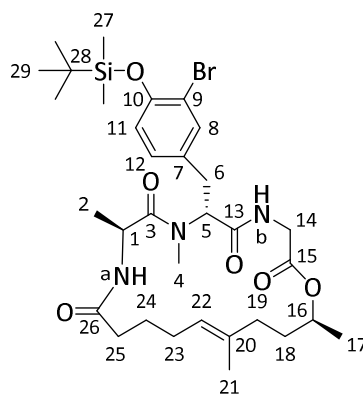
| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C ₃₆ H ₅₃ ClN ₄ O ₁₀ Si | Ber. | C 56.49 | H 6.98 | N 7.32 |
| (765.37) | Gef. | C 56.36 | H 6.94 | N 7.04 |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| C ₃₂ H ₄₄ ClN ₄ O ₉ Si ⁺ [M-C ₄ H ₉ O] ⁺ | 691.2561 | 691.2593 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Bromo-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)benzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (61a)

Gemäß **AAV 15** wurden 196 mg (0.346 mmol) Makrocyclus **53a** mit 35.3 mg (0.519 mmol) Imidazol sowie 78.2 mg (0.519 mmol) TBDMSCl in 1.4 ml abs. DMF umgesetzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 6:4, 1:1), wodurch 181 mg (0.266 mmol, 77 % d. Th.) gewünschtes Produkt **61a** als farbloser Schaum erhalten wurden.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 1:1, R_f (**61a**) = 0.35]



61a

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.22 (s, 6 H, 27-H), 1.02 (s, 9 H, 29-H), 1.23 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.28 (d, ³J_{2,1} = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.50–1.57 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.63–1.84 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.91 (m, 1 H, 19-H_a), 2.02–2.10 (sh, 3 H, 19-H_b, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.82 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.5 Hz, ³J_{6a,5} = 7.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.5 Hz, ³J_{6b,5} = 8.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.41 (dd, ²J_{14a,14b} = 17.9 Hz, ³J_{14a,NHb} = 3.3 Hz, 1 H, 14-H_a), 4.41 (dd, ²J_{14b,14a} = 17.9 Hz, ³J_{14b,NHb} = 9.6 Hz, 1 H, 14-H_b), 4.82 (dq, ³J_{1,NHa} = ³J_{1,2} = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 16-H), 5.05 (t, ³J_{22,23} = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.34 (dd, ³J_{5,6b} = 8.3 Hz, ³J_{5,6a} = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.75–6.77 (sh, 2 H, 11-H, NH_b), 6.86 (d, ³J_{NHa,1} = 7.6 Hz, 1 H, NH_a), 7.00 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 1 H, 12-H), 7.35 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = –4.3 (q, C-27), 16.2 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 18.3 (s, C-28), 19.6 (q, C-17), 25.7 (t, C-24, q, C-29), 26.3 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.5 (t, C-6), 33.0 (t, C-18), 34.7 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.5 (d, C-5), 71.2 (d, C-16), 115.2 (s, C-9), 120.1 (d, C-11), 125.4 (d, C-22), 128.7 (d, C-12), 130.8 (s, C-7), 133.6 (d, C-8), 134.4 (s, C-20), 151.4 (s, C-10), 169.8, 170.2, 173.1, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +4.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Schmelzbereich: 61–65°C

Elementaranalyse:

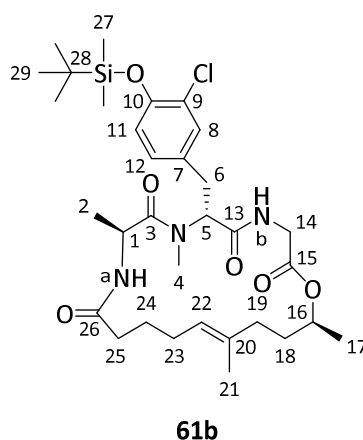
| | | | | |
|-------------------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{Si}$ | Ber. | C 56.46 | H 7.40 | N 6.17 |
| (680.75) | Gef. | C 55.96 | H 7.26 | N 5.87 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
| $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ | 680.2725 | 680.2725 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Chloro-4-((tert-butylidimethylsilyloxy)benzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (61b)

Gemäß **AAV 15** wurden 189 mg (0.362 mmol) Makrocyclus **53d** mit 29.6 mg (0.434 mmol) Imidazol sowie 65.4 mg (0.434 mmol) TBDMSCl in 3.1 ml abs. DMF umgesetzt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:3, 6:4, 1:1), wodurch 192 mg (0.302 mmol, 83 % d. Th.) gewünschtes Produkt **61b** als farbloser Schaum erhalten wurden.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 1:1, R_f (**61b**) = 0.39]



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.20$ (s, 6 H, 27-H), 1.01 (s, 9 H, 29-H), 1.24 (d, $^3J_{17,16} = 6.3$ Hz, 3 H, 17-H), 1.28 (d, $^3J_{2,1} = 6.5$ Hz, 3 H, 2-H), 1.51–1.57 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.63–1.85 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.91 (m, 1 H, 19-H_a), 2.02–2.11 (sh, 3 H, 19-H_b, 23-H), 2.19 (m, 2 H, 25-H), 2.82 (dd, $^2J_{6a,6b} = 14.5$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.91 (s, 3 H, 4-H), 3.27 (dd, $^2J_{6b,6a} = 14.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 3.41 (dd, $^2J_{14a,14b} = 17.9$ Hz, $^3J_{14a,\text{NHb}} = 3.3$ Hz, 1 H, 14-H_a), 4.41 (dd, $^2J_{14b,14a} = 17.9$ Hz, $^3J_{14b,\text{NHb}} = 9.6$ Hz, 1 H, 14-H_b), 4.82 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}} = ^3J_{1,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 1-H), 4.94 (m, 1 H, 16-H), 5.04 (t, $^3J_{22,23} = 6.9$ Hz, 1 H, 22-H), 5.35 (dd, $^3J_{5,6b} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,6a} = 7.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.76 (dd, $^3J_{\text{NHb},14b} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{NHb},14a} = 3.1$ Hz, 1 H, NH_b), 6.78 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.85 (d, $^3J_{\text{NHa},1} = 7.6$ Hz, 1 H, NH_a), 6.95 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.18 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = -4.4 (q, C-27), 16.2 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 18.3 (s, C-28), 19.6 (q, C-17), 25.7, 25.7 (t, C-24, q, C-29), 26.3 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.6 (t, C-6), 33.0 (t, C-18), 34.8 (t, C-25), 35.1 (t, C-19), 40.8 (t, C-14), 45.9 (d, C-1), 56.5 (d, C-5), 71.3 (d, C-16), 120.7 (d, C-11), 125.4 (d, C-22), 125.5 (s, C-9), 128.0 (d, C-12), 130.5 (s, C-7), 130.6 (d, C-8), 134.4 (s, C-20), 150.3 (s, C-10), 169.9, 170.2, 173.1, 173.7 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +9.0^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃)

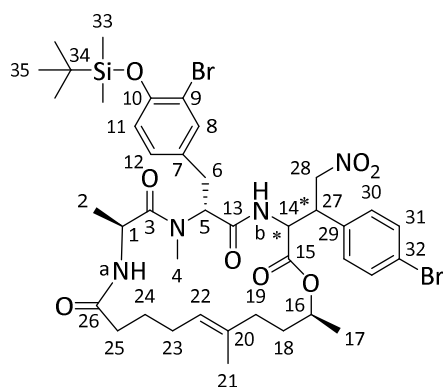
Schmelzbereich: 60–64°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₂ H ₅₀ BrN ₃ O ₆ Si ⁺ [M] ⁺ | 635.3152 | 635.3154 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Bromo-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-(3-(1-(4-bromophenyl)-2-nitroethyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (63)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre bei -40°C 0.37 ml (588 µmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan langsam zu einer Lösung aus 89 µl (632 µmol) DIPA in 1.0 ml abs. THF getropft. Die farblose Basenlösung wurde nach Entfernen des Kältebades 10 min bei RT gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt. In einem zweiten Schlenkrohr wurden 22 mg (161 µmol) ZnCl₂ ausgeheizt und anschließend 100 mg (147 µmol) Makrocyclus **61a** in 3.0 ml abs. THF hinzugegeben, ebenfalls auf -78°C gekühlt und anschließend zur frisch zubereiteten LDA-Lösung langsam hinzugetropft. Nach 30 min bei -78°C wurden 43.6 mg (191 µmol) des Nitroalkens **62** in 0.8 ml abs. THF zugegeben. Nach 2 h 30 min wurde die Reaktionslösung bei -50°C mit Et₂O verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit EE extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 95:5, 9:1, 85:15, 8:2, 7:3, 6:4) und anschließend mittels präparativer HPLC (RP, Luna, ACN/H₂O 9:1) aufgereinigt. Das Michael-Produkt **63** wurde in zwei Fraktionen mit je zwei Diastereomere im Verhältnis 35:65 aufgetrennt: 20.9 mg (23.0 µmol, 16 % d. Th.) Nebendiastereomere (6:4) und 38.2 mg (42.0 µmol, 29 % d. Th.) Hauptdiastereomere (6:4) wurden als farblose Feststoffe erhalten.

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 8:2, **63** R_f (D1) = 0.59, R_f (D2) = 0.51, R_f (D3+4) = 0.33]


63

Hauptdiastereomere

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.21 (s, 3.6 H, 33-H), 0.23 (s, 2.4 H, 33-H), 1.02 (s, 9 H, 35-H), 1.09 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1.2 H, 17-H), 1.22 (d, ³J_{2,1} = 6.6 Hz, 1.8 H, 2-H), 1.22 (d, ³J_{2,1} = 6.4 Hz, 1.2 H, 2-H), 1.24 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1.8 H, 17-H), 1.45–1.53 (sh, 3 H, 18-H_a, 21-H), 1.55 (s, 1 H, 21-H), 1.58–1.78 (sh, 3 H, 18-H_b, 24-H), 1.84 (m, 1 H, 19-H_a), 1.95–2.23 (sh, 5 H, 19-H_b, 23-H, 25-H), 2.82 (m, 1 H, 6-H_a), 2.87 (s, 1.8 H, 4-H), 2.88 (s, 1.2 H, 4-H), 3.23 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.5 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 0.4 H, 6-H_b), 3.26 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.4 Hz, ³J_{6b,5} = 8.6 Hz, 0.6 H, 6-H_b), 3.81 (ddd, ³J_{27,14} = 8.2 Hz, ³J_{27,28a} = ³J_{27,28b} = 6.9 Hz, 0.4 H, 27-H), 4.17 (ddd, ³J_{27,28a} = 9.0 Hz, ³J_{27,28b} = 6.4 Hz, ³J_{27,14} = 3.8 Hz, 0.6 H, 27-H), 4.48 (dd, ²J_{28a,28b} = 14.0 Hz, ³J_{28a,27} = 9.1 Hz, 0.6 H, 28-H_a), 4.66–4.85 (sh, 3.8 H, 1-H, 14-H, 16-H, 28-H), 4.90 (dd, ³J_{14,NHb} = 9.1 Hz, ³J_{14,27} = 3.8 Hz, 0.6 H, 14-H), 4.97 (t, ³J_{22,23} = 7.4 Hz, 0.6 H, 22-H), 5.04 (t, ³J_{22,23} = 7.5 Hz, 0.4 H, 22-H), 5.29 (dd, ³J_{5,6b} = 8.9 Hz, ³J_{5,6a} = 7.1 Hz, 0.4 H, 5-H), 5.35 (dd, ³J_{5,6b} = 8.6 Hz, ³J_{5,6a} = 7.4 Hz, 0.6 H, 5-H), 6.27 (d, ³J_{NH_a,1} = 8.0 Hz, 0.6 H, NH_a), 6.35 (d, ³J_{NH_a,1} = 7.8 Hz, 0.4 H, NH_a), 6.79 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 0.4 H, 11-H), 6.83 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 0.6 H, 11-H), 6.88 (d, ³J_{NH_b,14} = 9.1 Hz, 0.6 H, NH_b), 6.93–7.05 (sh, 3.35 H, 12-H, 30-H, NH_b), 7.36 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 0.35 H, 8-H), 7.40 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 0.65 H, 8-H), 7.44 (d, ³J_{31,30} = 8.5 Hz, 0.7 H, 31-H), 7.47 (d, ³J_{31,30} = 8.4 Hz, 1.3 H, 31-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = -4.3 (2 q, C-33), 16.1, 16.2 (2 q, C-21), 18.0, 18.1, 18.3 (2 q, C-2, 2 s, C-34), 19.0, 19.2 (2 q, C-17), 24.9, 25.2 (2 t, C-24), 25.7 (2 q, C-35), 26.4, 26.4 (2 t, C-23), 30.3, 30.3 (2 q, C-4), 31.5, 31.6 (2 t, C-6), 32.5, 32.9 (2 t, C-18), 34.8, 34.9, 35.0 (4 t, C-19, C-25), 44.3, 45.2, 45.4, 45.5 (4 d, C-1, C-27), 53.5, 54.4 (2 d, C-14), 56.6, 56.6 (2 d, C-5), 72.7, 73.1 (2 d, C-16), 76.2, 76.6 (2 t, C-28), 115.4, 115.5 (2 s, C-9), 120.1, 120.2 (2 d, C-11), 122.8, 123.0 (2 s, C-32), 125.3, 125.3 (2 d, C-22), 128.8 (2 d, C-12), 129.8, 129.9 (2 d, C-30), 130.4, 130.4 (2 s, C-7), 132.2, 132.3 (2 d, C-31), 132.8, 133.5, 133.6, 134.0, 134.3, 134.5 (2 d, C-8, 4 s, C-20, C-29), 151.6, 157.7 (2 s, C-10), 168.8, 169.1, 169.7, 170.4, 172.7, 172.7, 174.3, 174.4 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 9:1, t_R (**63**) = 4.92 min, t_R (**63**) = 5.46 min

Schmelzbereich: 66–71°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₄₀ H ₅₆ Br ₂ N ₃ O ₆ Si ⁺ [M–NO ₂] ⁺ | 860.2300 | 860.2301 |

Nebendiastereomere

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.17 (s, 1.2 H, 33-H), 0.17 (s, 1.2 H, 33-H'), 0.19 (s, 1.8 H, 33-H), 0.20 (s, 1.8 H, 33-H'), 0.96 (d, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 1.2 H, 2-H), 1.00 (s, 3.6 H, 35-H), 1.01 (s, 5.4 H, 35-H), 1.02 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 1.8 H, 2-H), 1.08 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1.8 H, 17-H), 1.20 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1.2 H, 17-H), 1.49 (s, 1.2 H, 21-H), 1.50 (s, 1.8 H, 21-H), 1.51–1.71 (sh, 3 H, 18-H, 24-H_a), 1.85–2.22 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 24-H_b, 25-H_a), 2.25 (s, 1.2 H, 4-H), 2.39 (m, 1 H, 25-H_b), 2.65 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.7 Hz, ³J_{6a,5} = 12.1 Hz, 0.4 H, 6-H_a), 2.81 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 11.1 Hz, 0.6 H, 6-H_a), 2.89 (s, 1.8 H, 4-H), 3.42 (m, 1 H, 6-H_b), 4.20–4.31 (sh, 1.4 H, 1-H, 27-H), 4.57 (m, 0.6 H, 1-H), 4.72–4.94 (sh, 3.8 H, 14-H, 16-H, 22-H, 28-H), 5.02 (dd, ²J_{28a,28b} = 13.7 Hz, ³J_{28a,27} = 10.3 Hz, 0.6 H, 28-H_a), 5.14 (dd, ³J_{14,NHb} = 9.0 Hz, ³J_{14,27} = 4.0 Hz, 0.6 H, 14-H), 5.56 (dd, ³J_{5,6b} = 11.1 Hz, ³J_{5,6a} = 5.9 Hz, 0.6 H, 5-H), 5.60 (dd, ³J_{5,6b} = 12.1 Hz, ³J_{5,6a} = 5.0 Hz, 0.4 H, 5-H), 5.92 (d, ³J_{NH_a,1} = 5.0 Hz, 0.4 H, NH_a), 6.09 (d, ³J_{NH_a,1} = 5.7 Hz, 0.6 H, NH_a), 6.71 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 0.4 H, 11-H), 6.77 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 0.6 H, 11-H), 6.93 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 0.4 H, 12-H), 6.99 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.2 Hz, 0.6 H, 12-H), 7.10 (d, ³J_{NH_b,14} = 8.7 Hz, 0.6 H, NH_b), 7.10 (d, ³J_{30,31} = 8.5 Hz, 1.2 H, 30-H), 7.16 (d, ³J_{30,31} = 8.5 Hz, 0.8 H, 30-H), 7.22 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 0.4 H, 8-H), 7.31 (d, ⁴J_{8,12} = 2.2 Hz, 0.6 H, 8-H), 7.35 (d, ³J_{NH_b,14} = 9.4 Hz, 0.4 H, NH_b), 7.43 (d, ³J_{31,30} = 8.6 Hz, 1.2 H, 31-H), 7.45 (d, ³J_{31,30} = 9.0 Hz, 0.8 H, 31-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = –4.3, –4.3 (2 q, C-33), 15.0, 15.4 (2 q, C-21), 15.8, 16.4 (2 q, C-2), 18.3 (2 s, C-34), 19.9, 20.5 (2 q, C-17), 23.3, 23.7 (2 t, C-24), 25.7 (2 q, C-35), 27.4, 28.0 (2 t, C-23), 29.7, 31.2 (2 q, C-4), 31.9, 32.3 (2 t, C-6), 32.6, 33.0 (2 t, C-18), 34.7, 34.9 (2 t, C-19), 35.6, 36.2 (2 t, C-25), 44.5, 45.0 (2 d, C-27), 45.7, 45.8 (2 d, C-1), 52.5, 55.4 (2 d, C-14), 56.3, 57.0 (2 d, C-5), 71.2, 71.8 (2 d, C-16), 76.2, 78.3 (2 t, C-28), 114.9, 115.2 (2 s, C-9), 120.1, 120.2 (2 d, C-11), 122.1, 122.3 (2 s, C-32), 125.3, 125.8 (2 d, C-22), 128.3, 128.5 (2 d, C-12), 129.8, 130.5 (2 d, C-30), 130.8, 131.0 (2 s, C-7), 131.9, 132.0 (2 d, C-31), 133.0, 133.2, 133.3, 134.2 (2 d, C-8, 2 s, C-29), 135.4, 135.7 (2 s, C-20), 151.2, 157.4 (2 s, C-10), 168.2, 168.9, 169.6, 170.4, 173.9, 174.2, 174.3, 174.6 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

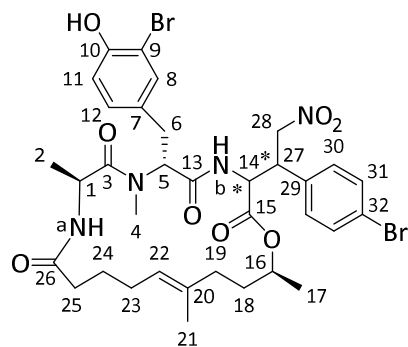
LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 9:1, t_R (**63**) = 5.06 min

Schmelzbereich: 73–78°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₄₀ H ₅₆ Br ₂ N ₃ O ₆ Si ⁺ [M–NO ₂] ⁺ | 860.2300 | 860.2312 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-(3-(1-(4-bromophenyl)-2-nitroethyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (64)

Gemäß **AAV 9a** wurden 18.1 mg (19.9 μ mol) der Nebendiastereomeren **63** in 300 μ l abs. THF mit 30 μ l (30.0 μ mol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer HPLC (RP, Luna, ACN/H₂O 6:4) wurden 12.7 mg (16.0 μ mol, 80 % d. Th.) des gewünschten Produkts **64** als farbloser Feststoff erhalten. Analog wurden 37.5 mg (41.3 μ mol) der Hauptdiastereomeren **63** in 620 μ l abs. THF mit 62 μ l (62.0 μ mol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer HPLC (RP, Luna, ACN/H₂O 6:4) wurden 23.2 mg (29.2 μ mol, 71 % d. Th.) des gewünschten Produkts **64** ebenfalls als farbloser Feststoff erhalten.



64

Hauptdiastereomere

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): δ = 0.73 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 1.8 H, 2-H), 0.76 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 1.2 H, 2-H), 0.95 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 1.2 H, 17-H), 1.16 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.2 Hz, 1.8 H, 17-H), 1.23–1.46 (sh, 4 H, 18-H_a, 21-H), 1.46–2.11 (sh, 9 H, 18-H_b, 19-H, 23-H, 24-H, 25-H), 2.51 (m, 0.4 H, 6-H_a), 2.62 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 11.6 Hz, 0.6 H, 6-H_a), 2.81 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.3 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 11.2 Hz, 0.6 H, 6-H_b), 2.88 (s, 1.8 H, 4-H), 2.95–2.98 (sh, 1.6 H, 4-H, 6-H_b), 3.81 (m, 0.4 H, 27-H), 3.92 (m, 0.6 H, 27-H), 4.49–4.66 (sh, 2 H, 1-H, 14-H, 16-H), 4.73–4.79 (sh, 1.0 H, 14-H, 16-H), 4.91–5.07 (sh, 3.0 H, 22-H, 28-H), 5.34 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 11.4 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 4.7 Hz, 0.6 H, 5-H), 5.46 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 10.9 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 5.1 Hz, 0.4 H, 5-H), 6.80 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.5 Hz, 0.6 H, 11-H), 6.82 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.6 Hz, 0.4 H, 11-H), 6.95 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 1.7 Hz, 0.6 H, 12-H), 7.03 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.3 Hz, $^4J_{12,8}$ = 1.8 Hz, 0.4 H, 12-H), 7.28 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.6 Hz, 0.6 H, 8-H), 7.32 (d, $^3J_{30,31}$ = 8.3 Hz, 1.2 H, 30-H), 7.33 (d, $^3J_{30,31}$ = 8.1 Hz, 0.8 H, 30-H), 7.37 (d, $^4J_{8,12}$ = 1.8 Hz, 0.4 H, 8-H), 7.51 (d, $^3J_{31,30}$ = 8.1 Hz, 2.0 H, 31-H), 7.66 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 8.1 Hz, 0.4 H, NH_a), 7.71 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 8.0 Hz, 0.6 H, NH_a), 8.13 (d, $^3J_{NHb,14}$ = 8.8 Hz, 0.6 H, NH_b), 8.73 (d, $^3J_{NHb,14}$ = 7.9 Hz, 0.4 H, NH_b), 10.04 (bs, 1 H, OH).

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz): δ = 15.3 (2 q, C-21), 17.2, 17.6 (2 q, C-2), 19.3, 19.4 (2 q, C-17), 23.2, 23.5 (2 t, C-24), 27.0, 27.0 (2 t, C-23), 30.5, 30.5 (2 q, C-4), 32.7, 33.4 (2 t, C-6), 33.5, 33.7 (2 t, C-18), 34.2, 34.3, 34.7, 34.9 (4 t, C-19, C-25), 43.8, 43.9, 43.9, 44.4 (4 d, C-1, C-27), 53.8, 55.0 (2 d, C-14), 55.4 (2 d, C-5), 71.6, 72.2 (2 d, C-16), 76.3, 76.7 (2 t, C-28), 108.8 (2 s, C-9), 115.7 (2 d, C-11), 121.0, 121.3 (2 s, C-32), 123.8, 124.1 (2 d, C-22), 128.9, 129.1, 129.3, 129.4

(2 s, C-7, 2 d, C-12), 130.9 (2 d, C-30), 131.2, 131.3 (2 d, C-31), 132.4, 132.7 (2 d, C-8), 134.1, 134.5 (2 s, C-29), 135.1, 135.5 (2 s, C-20), 152.4, 152.4 (2 s, C-10), 168.1, 169.0, 170.6, 170.6, 170.9, 171.2, 172.9, 173.4 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**64**) = 6.27 min

Schmelzbereich: 218–222°C (Zersetzung)

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₄₃ Br ₂ N ₃ O ₆ ⁺ [M–NO ₂ +H] ⁺ | 747.1513 | 747.1518 |

Nebendiastereomere

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): δ = 0.74 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 1.2 H, 2-H), 0.83 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 1.8 H, 2-H), 0.85 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1.8 H, 17-H), 1.15 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1.2 H, 17-H), 1.40–1.56 (sh, 6 H, 18-H, 21-H, 24-H_a), 1.64–2.14 (sh, 7 H, 19-H, 23-H, 24-H_b, 25-H), 2.29 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.1 Hz, ³J_{6a,5} = 12.2 Hz, 0.6 H, 6-H_a), 2.37 (s, 1.2 H, 4-H), 2.67 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.1 Hz, ³J_{6a,5} = 3.8 Hz, 0.4 H, 6-H_a), 2.83–2.88 (sh, 2.2 H, 4-H, 6-H_b), 3.20 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.8 Hz, ³J_{6b,5} = 5.0 Hz, 0.6 H, 6-H_b), 4.11 (m, 0.6 H, 27-H), 4.18 (m, 0.4 H, 27-H), 4.39 (m, 0.6 H, 1-H), 4.49 (m, 0.6 H, 16-H), 4.55–4.60 (sh, 1.0 H, 1-H, 14-H), 4.69 (m, 0.4 H, 16-H), 4.82–4.86 (sh, 1.0 H, 14-H, 22-H), 4.92–4.98 (sh, 1.4 H, 22-H, 28-H), 5.11 (m, 1 H, 28-H), 5.23 (dd, ³J_{5,6b} = 12.0 Hz, ³J_{5,6a} = 4.4 Hz, 0.4 H, 5-H), 5.37 (dd, ³J_{5,6b} = 11.1 Hz, ³J_{5,6a} = 4.9 Hz, 0.6 H, 5-H), 6.76 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 0.4 H, 11-H), 6.82 (d, ³J_{11,12} = 8.3 Hz, 0.6 H, 11-H), 6.85 (dd, ³J_{12,11} = 8.4 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 0.4 H, 12-H), 7.02 (dd, ³J_{12,11} = 8.3 Hz, ⁴J_{12,8} = 2.0 Hz, 0.6 H, 12-H), 7.12 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 0.4 H, 8-H), 7.22 (d, ³J_{30,31} = 8.5 Hz, 0.8 H, 30-H), 7.31–7.33 (sh, 1.8 H, 8-H, 30-H), 7.53 (d, ³J_{31,30} = 8.5 Hz, 1.2 H, 31-H), 7.53 (d, ³J_{31,30} = 8.5 Hz, 0.8 H, 31-H), 7.99–8.11 (sh, 2 H, NH_a, NH_b), 10.0 (bs, 1 H, OH).

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz): δ = 14.7, 14.8 (2 q, C-21), 16.3, 16.8 (2 q, C-2), 19.5, 20.1 (2 q, C-17), 22.8, 23.4 (2 t, C-24), 26.7, 27.4 (2 t, C-23), 29.9, 30.8 (2 q, C-4), 31.9, 32.0 (2 t, C-6), 32.7, 32.9 (2 t, C-18), 34.3, 34.6, 34.8 (4 t, C-19, C-25), 43.7, 43.9, 44.2, 44.3 (4 d, C-1, C-27), 51.8, 54.7 (2 d, C-14), 55.4, 56.6 (2 d, C-5), 70.4, 70.6 (2 d, C-16), 76.5, 78.6 (2 t, C-28), 108.7, 108.7 (2 s, C-9), 115.8, 115.9 (2 d, C-11), 120.7, 120.8 (2 s, C-32), 124.8, 125.2 (2 d, C-22), 128.7, 128.9 (2 d, C-12), 129.4, 129.6 (2 s, C-7), 130.7, 131.0 (2 d, C-30), 131.2, 131.2 (2 d, C-31), 132.1, 132.5 (2 d, C-8), 132.8, 133.3 (2 s, C-29), 136.5, 136.9 (2 s, C-20), 152.2, 152.3 (2 s, C-10), 168.7, 169.2, 169.3, 170.3, 172.1, 172.5, 172.7, 173.3 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

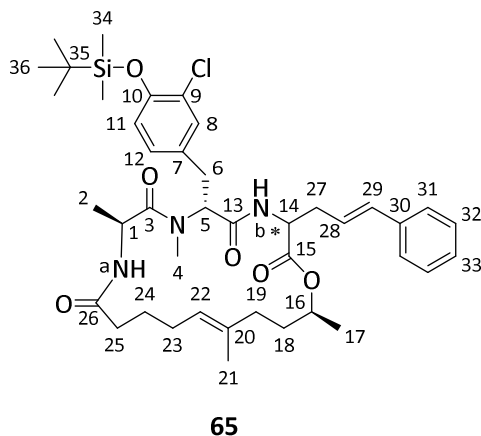
LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 6:4, t_R (**64**) = 5.58 min, t_R (**64**) = 6.96 min

Schmelzbereich: 78–84°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₄ H ₄₃ Br ₂ N ₃ O ₆ ⁺ [M–NO ₂ +H] ⁺ | 747.1513 | 747.1518 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Bromo-4-((tert-butyldimethylsilyloxy)benzyl)-(3-cinnamyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (65)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 0.11 ml (778 μmol) DIPA in 1.2 ml abs. THF gelöst. Nach Abkühlung auf -40°C wurden 0.45 ml (724 μmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan langsam zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt und die farblose Basenlösung 10 min bei RT gerührt. Die frisch hergestellte LDA-Lösung wurde auf -78°C abgekühlt und 115 mg (181 μmol) Makrocyclus **61b** zusammen mit 27.1 mg (199 μmol) ausgeheiztem ZnCl_2 in 3.1 ml abs. THF zugegeben. Zur Transmetallierung wurde die orange-farbene Enolat-Lösung 30 min bei -78°C gerührt. In einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr wurden 1.3 mg (3.62 μmol) Allylpalladiumchlorid-Dimer und 4.3 mg (16.3 μmol) Triphenylphosphin in 1.5 ml abs. THF gelöst. Die gelbe Lösung wurde 5 min bei RT gerührt und dann mit 48.5 mg (235 μmol) Cinnamylethylcarbonat in 0.6 ml abs. THF versetzt. Anschließend wurde die Katalysator-Substratlösung zu der -78°C kalten Zinkenolatlösung gegeben. Über Nacht wurde die Lösung unter Rühren im Kältebad auf -40°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit Et_2O verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das überschüssige Carbonat sowie Edukt **61b** mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 9:1, 8:2, 7:3) abgetrennt und anschließend die Diastereomere (6:4) mittels präparativer HPLC (RP, Luna, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1) getrennt. So wurden 29.7 mg (39.5 μmol , 22 % d. Th.) Hauptdiastereomer **65** und 21.6 mg (28.7 μmol , 16 % d. Th.) Nebendiastereomer **65** als farblose Feststoffe erhalten.

*Hauptdiastereomer*

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.19 (s, 6 H, 34-H), 1.01 (s, 9 H, 36-H), 1.21 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.52 (s, 3 H, 21-H), 1.53–1.76 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.88–2.11 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.66 (m, 2 H, 27-H), 2.82 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.6 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.8 Hz, 1 H, 6- H_a), 2.86 (s, 3 H, 4-H), 3.21 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.6 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 8.0 Hz, 1 H, 6- H_b), 4.59 (ddd, $^3J_{14,\text{NHb}}$ = 9.1 Hz, $^3J_{14,27a}$ = 6.1 Hz, $^3J_{14,27b}$ = 5.3 Hz, 1 H, 14-H), 4.80 (dq, $^3J_{1,\text{NHa}}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.96 (m, 1 H, 16-H), 5.01 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.35 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.3 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.04 (ddd, $^3J_{28,29}$ = 16.2 Hz, $^3J_{28,27a}$ = 7.7 Hz, $^3J_{28,27b}$ = 7.2 Hz, 1 H, 28-H), 6.50

(d, $^3J_{29,28} = 15.8$ Hz, 1 H, 29-H), 6.55 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 7.9$ Hz, 1 H, NH_a), 6.75 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.88 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14} = 9.2$ Hz, 1 H, NH_b), 6.94 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.18 (d, $^4J_{8,12} = 2.2$ Hz, 1 H, 8-H), 7.23 (m, 1 H, 33-H), 7.29–7.37 (sh, 4 H, 31-H, 32-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = -4.4$ (q, C-34), 16.0 (q, C-21), 17.5 (q, C-2), 18.3 (s, C-35), 19.7 (q, C-17), 25.6, 25.6 (t, C-24, q, C-36), 26.4 (t, C-23), 30.1 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 33.1 (t, C-18), 34.5, 34.8, 35.0 (3 t, C-19, C-25, C-27), 45.6 (d, C-1), 51.9 (t, C-14), 56.2 (d, C-5), 71.0 (d, C-16), 120.7 (d, C-11), 123.1 (d, C-28), 125.5 (s, C-9), 125.6 (d, C-22), 126.3 (d, C-31), 127.7, 127.9 (2 d, C-12, C-33), 128.6 (d, C-32), 130.5, 130.5 (s, C-7, d, C-8), 134.2, 134.4 (s, C-20, d, C-29), 136.6 (s, C-30), 150.3 (s, C-10), 169.6, 171.7, 172.9, 173.7 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 9:1, t_R (**65**) = 7.35 min

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₄₁ H ₅₉ ClN ₃ O ₆ Si ⁺ [M+H] ⁺ | 752.3856 | 752.3874 |

Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.15$ (s, 6 H, 34-H), 0.98–0.99 (sh, 12 H, 2-H, 36-H), 1.24 (d, $^3J_{17,16} = 6.2$ Hz, 3 H, 17-H), 1.52 (s, 3 H, 21-H), 1.57–2.29 (sh, 9 H, 18-H, 19-H, 24-H, 23-H, 25-H_a), 2.35 (m, 1 H, 25-H_b), 2.73–2.83 (sh, 5 H, 4-H, 6-H_a, 27-H_a), 2.99 (m, 1 H, 27-H_b), 3.45 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.5$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.52 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a} = ^3J_{1,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 4.68 (ddd, $^3J_{14,\text{NH}_b} = 9.5$ Hz, $^3J_{14,27a} = 8.5$ Hz, $^3J_{14,27b} = 4.7$ Hz, 1 H, 14-H), 4.80 (m, 1 H, 16-H), 4.94 (t, $^3J_{22,23} = 6.1$ Hz, 1 H, 22-H), 5.63 (dd, $^3J_{5,6a} = 11.6$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.07 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 5.9$ Hz, 1 H, NH_a), 6.11 (ddd, $^3J_{28,29} = 15.4$ Hz, $^3J_{28,27a} = 8.2$ Hz, $^3J_{28,27b} = 6.0$ Hz, 1 H, 28-H), 6.50 (d, $^3J_{29,28} = 15.8$ Hz, 1 H, 29-H), 6.73 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.91 (dd, $^3J_{12,11} = 8.3$ Hz, $^4J_{12,8} = 2.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.00 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14} = 8.2$ Hz, 1 H, NH_b), 7.08 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 1 H, 8-H), 7.20 (m, 1 H, 33-H), 7.26–7.33 (sh, 4 H, 31-H, 32-H).

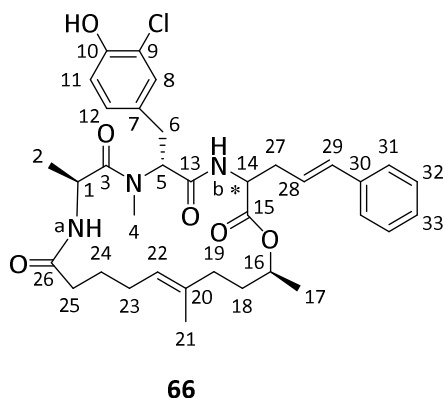
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = -4.5$ (q, C-34), 15.4 (q, C-21), 16.5 (q, C-2), 18.3 (s, C-35), 20.2 (q, C-17), 23.7 (t, C-24), 25.6 (q, C-36), 27.5 (t, C-23), 30.9 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.6, 34.9, 35.6 (3 t, C-19, C-25, C-27), 45.6 (d, C-1), 52.4 (t, C-14), 56.6 (d, C-5), 71.1 (d, C-16), 120.7 (d, C-11), 125.1 (s, C-9), 125.2 (d, C-22), 125.5 (d, C-28), 126.1 (d, C-31), 127.3, 127.6 (2 d, C-12, C-33), 128.6 (d, C-32), 130.1, 131.0 (s, C-7, d, C-8), 133.4, 134.2 (s, C-20, d, C-29), 137.1 (s, C-30), 150.1 (s, C-10), 169.4, 170.4, 174.0, 174.2 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 9:1, t_R (**65**) = 5.73 min

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₄₁ H ₅₈ ClN ₃ O ₆ Si ⁺ [M] ⁺ | 751.3778 | 751.3792 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(3-Bromo-4-hydroxybenzyl)-(3-cinnamyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (66)

Gemäß **AAV 9a** wurden 20.0 mg (26.6 μmol) Nebendiastereomer **65** in 400 μl abs. THF mit 40 μl (40.0 μmol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer HPLC (RP, *Luna*, ACN/H₂O 7:3) wurden 13.3 mg (20.8 μmol , 78 % d. Th.) des gewünschten Produkts **66** als farbloser Feststoff erhalten. Analog wurden 27.5 mg (36.6 μmol) Hauptdiastereomer **65** in 550 μl abs. THF mit 55 μl (55.0 μmol) 1 M TBAF-Lösung in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung mittels präparativer HPLC (RP, *Luna*, ACN/H₂O 7:3) wurden 21.5 mg (33.7 μmol , 92 % d. Th.) des gewünschten Produkts **66** ebenfalls als farbloser Feststoff erhalten.


Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.23 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, 3 H, 2-H), 1.24 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.5 Hz, 3 H, 17-H), 1.52 (s, 3 H, 21-H), 1.54–1.77 (sh, 4 H, 18-H, 24-H), 1.88–2.12 (sh, 6 H, 19-H, 23-H, 25-H), 2.65 (m, 2 H, 27-H), 2.80 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.87 (s, 3 H, 4-H), 3.23 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 14.4 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 7.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.58 (ddd, $^3J_{14,NHb}$ = 9.1 Hz, $^3J_{14,27a}$ = 6.3 Hz, $^3J_{14,27b}$ = 5.2 Hz, 1 H, 14-H), 4.82 (dq, $^3J_{1,NHa}$ = $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1 H, 1-H), 4.96 (m, 1 H, 16-H), 5.01 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.0 Hz, 1 H, 22-H), 5.34 (dd, $^3J_{5,6b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{5,6a}$ = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.95 (s, 1 H, OH), 6.03 (ddd, $^3J_{28,29}$ = 15.9 Hz, $^3J_{28,27a}$ = 7.6 Hz, $^3J_{28,27b}$ = 7.0 Hz, 1 H, 28-H), 6.48 (d, $^3J_{29,28}$ = 15.8 Hz, 1 H, 29-H), 6.64 (d, $^3J_{NHa,1}$ = 7.9 Hz, 1 H, NH_a), 6.87 (d, $^3J_{11,12}$ = 8.3 Hz, 1 H, 11-H), 6.87 (d, $^3J_{NHb,14}$ = 8.3 Hz, 1 H, NH_b), 6.99 (dd, $^3J_{12,11}$ = 8.4 Hz, $^4J_{12,8}$ = 2.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.16 (d, $^4J_{8,12}$ = 2.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.23 (m, 1 H, 33-H), 7.29–7.36 (sh, 4 H, 31-H, 32-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.1 (q, C-21), 17.4 (q, C-2), 19.7 (q, C-17), 25.6 (t, C-24), 26.3 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.4 (t, C-6), 33.1 (t, C-18), 34.5 (t, C-27), 34.8 (t, C-25), 35.0 (t, C-19), 45.7 (d, C-1), 52.0 (t, C-14), 56.4 (d, C-5), 71.1 (d, C-16), 116.3 (d, C-11), 119.9 (s, C-9), 123.0 (d, C-28), 125.6 (d, C-22), 126.3 (d, C-31), 127.7 (d, C-33), 128.6 (d, C-32), 128.8 (d, C-12), 129.4, 129.7 (s, C-7, d, C-8), 134.3, 134.4 (s, C-20, d, C-29), 136.6 (s, C-30), 150.3 (s, C-10), 169.5, 171.7, 173.2, 173.6 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: *Luna*, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**66**) = 1.75 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +13.3^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Schmelzbereich: 57–62°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{ClN}_3\text{O}_6^+$ [M] ⁺ | 637.2913 | 637.2897 |

Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{2,1} = 6.9$ Hz, 3 H, 2-H), 1.23 (d, $^3J_{17,16} = 6.2$ Hz, 3 H, 17-H), 1.50 (s, 3 H, 21-H), 1.56–2.23 (sh, 9 H, 18-H, 19-H, 24-H, 23-H, 25-H_a), 2.36 (m, 1 H, 25-H_b), 2.72–2.85 (sh, 5 H, 4-H, 6-H_a, 27-H_a), 2.99 (m, 1 H, 27-H_b), 3.47 (dd, $^2J_{6b,6a} = 15.4$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.50 (dq, $^3J_{1,\text{NH}_a} = ^3J_{1,2} = 6.7$ Hz, 1 H, 1-H), 4.69 (ddd, $^3J_{14,27a} = 9.6$ Hz, $^3J_{14,\text{NH}_b} = 8.5$ Hz, $^3J_{14,27b} = 4.6$ Hz, 1 H, 14-H), 4.78 (m, 1 H, 16-H), 4.91 (t, $^3J_{22,23} = 5.8$ Hz, 1 H, 22-H), 5.64 (dd, $^3J_{5,6a} = 11.5$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.11 (ddd, $^3J_{28,29} = 14.3$ Hz, $^3J_{28,27a} = 8.1$ Hz, $^3J_{28,27b} = 5.7$ Hz, 1 H, 28-H), 6.16 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1} = 5.4$ Hz, 1 H, NH_a), 6.51 (d, $^3J_{29,28} = 15.8$ Hz, 1 H, 29-H), 6.82 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H), 6.96 (dd, $^3J_{12,11} = 8.4$ Hz, $^4J_{12,8} = 1.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.01 (d, $^3J_{\text{NH}_b,14} = 8.4$ Hz, 1 H, NH_b), 7.05 (d, $^4J_{8,12} = 1.9$ Hz, 1 H, 8-H), 7.21 (m, 1 H, 33-H), 7.27–7.32 (sh, 4 H, 31-H, 32-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 15.4$ (q, C-21), 16.1 (q, C-2), 20.2 (q, C-17), 23.6 (t, C-24), 27.6 (t, C-23), 31.0 (q, C-4), 32.2 (t, C-6), 32.9 (t, C-18), 34.5 (t, C-27), 34.9 (t, C-19), 35.6 (t, C-25), 45.6 (d, C-1), 52.3 (t, C-14), 57.0 (d, C-5), 71.0 (d, C-16), 116.2 (d, C-11), 119.6 (s, C-9), 125.2 (d, C-22), 125.6 (d, C-28), 126.1 (d, C-31), 127.3 (d, C-33), 128.3 (d, C-12), 128.6 (d, C-32), 129.1, 130.0 (s, C-7, d, C-8), 133.3, 134.0 (s, C-20, d, C-29), 137.1 (s, C-30), 150.3 (s, C-10), 169.2, 170.5, 173.3, 174.5 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 9:1, t_R (**66**) = 3.03 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +98.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

Schmelzbereich: 65–70°C

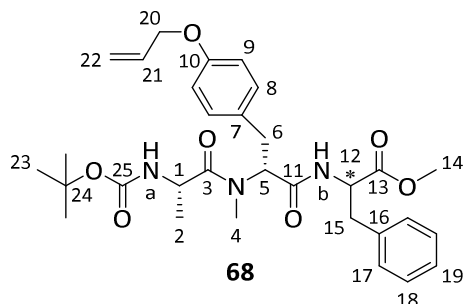
| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{ClN}_3\text{O}_6^+$ [M] ⁺ | 637.2913 | 637.2914 |

((S)-N-tert-Butoxycarbonyl-alanyl)-((R)-O-allyl-N-methyl-tyrosyl)-phenylalanin-methylester (68**)**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre bei –40°C 0.71 ml (1.13 mmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan langsam zu einer Lösung aus 0.17 ml (1.20 mmol) DIPA in 1.8 ml abs. THF getropft. Die farblose Basenlösung wurde nach Entfernen des Kältebades 10 min bei RT gerührt und anschließend auf –78°C gekühlt. In einem zweiten Schlenkrohr wurden 37.5 mg (0.275 mmol) ZnCl₂ ausgeheizt und anschließend 119 mg (0.250 mmol) Tripeptid **15a** in 3.5 ml abs. THF hinzugegeben, ebenfalls auf –78°C gekühlt und anschließend zur frisch zubereiteten LDA-Lösung langsam hinzugegeben. Nach 30 min bei –78°C wurden

33 μl (0.275 mmol) Benzylbromid zugegeben. Nach 2 h 30 min wurde die Reaktionslösung bei -45°C mit Et_2O verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit EE extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5, 9:1, 85:15, 8:2, 7:3) aufgereinigt. So wurden 62.4 mg (0.110 mmol, 44 % d. Th.) benzyliertes Produkt **68** (dr 6:4) und 11.3 mg (0.017 μmol , 7 % d. Th.) doppelt benzyliertes Produkt als farblose Harze erhalten.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:3, R_f (**68**) = 0.49]



Diastereomerengemisch

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.81 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 1.7 H, 2-H), 0.88 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 1.3 H, 2-H), 1.42 (s, 4 H, 23-H), 1.45 (s, 5 H, 23-H), 2.43 (s, 1.6 H, 4-H), 2.77–2.91 (sh, 3 H, 4-H, 6- H_a , 15- H_a), 3.01–3.28 (sh, 2.4 H, 6- H_b , 15- H_a , 15- H_b), 3.68 (s, 1.2 H, 14-H), 3.73 (s, 1.8 H, 14-H), 4.28 (qd, $^3J_{1,2}$ = $^3J_{1,\text{NH}_a}$ = 6.9 Hz, 0.6 H, 1-H), 4.38 (m, 0.4 H, 1-H), 4.46 (ddd, $^3J_{15,16}$ = 5.3 Hz, $^4J_{15,17\text{cis}}$ = $^4J_{15,17\text{trans}}$ = 1.3 Hz, 1.2 H, 20-H), 4.47 (ddd, $^3J_{15,16}$ = 5.3 Hz, $^4J_{15,17\text{cis}}$ = $^4J_{15,17\text{trans}}$ = 1.4 Hz, 0.8 H, 20-H), 4.76 (ddd, $^3J_{12,\text{NH}_b}$ = 8.0 Hz, $^3J_{12,15a}$ = 6.8 Hz, $^3J_{12,15b}$ = 5.5 Hz, 0.4 H, 12-H), 4.88 (ddd, $^3J_{12,15a}$ = 9.9 Hz, $^3J_{12,\text{NH}_b}$ = 8.4 Hz, $^3J_{12,15b}$ = 4.7 Hz, 0.6 H, 12-H), 5.22–5.44 (sh, 4 H, 5-H, 22-H, NH_a), 6.00 (m, 1 H, 21-H), 6.60 (d, $^3J_{\text{NH}_b,12}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_b), 6.76 (d, $^3J_{9,8}$ = 8.6 Hz, 1.2 H, 9-H), 6.79 (d, $^3J_{9,8}$ = 8.6 Hz, 0.8 H, 9-H), 7.00 (d, $^3J_{8,9}$ = 8.6 Hz, 1.2 H, 8-H), 7.04–7.29 (sh, 5.8 H, 8-H, 17-H, 18-H, 19-H).

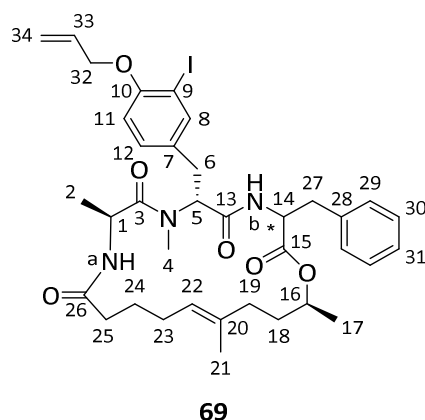
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 17.8 (2 q, C-2), 28.3 (2 q, C-23), 29.9, 30.6 (2 q, C-4), 32.2, 32.5 (2 t, C-6), 37.5, 37.8 (2 t, C-15), 46.6 (2 d, C-1), 52.2, 52.4 (2 q, C-14), 53.0, 53.3 (2 d, C-12), 56.6, 57.0 (2 d, C-5), 68.7 (2 t, C-20), 79.6, 79.7 (2 s, C-24), 114.7, 114.7 (2 d, C-9), 117.5, 117.5 (t, C-22), 126.9, 127.1 (2 d, C-19), 128.5, 128.6 (2 d, C-17), 128.7 (2 s, C-7), 129.1 (2 d, C-18), 129.6, 129.7 (2 d, C-8), 133.2 (2 d, C-21), 135.8, 136.3 (2 s, C-16), 155.2, 155.3, 157.3, 157.3 (4 s, C-10, C-20), 169.5, 169.7, 171.6, 171.7, 174.3, 174.4 (6 s, C-3, C-11, C-13).

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_7^+$ [M+H] ⁺ | 568.3017 | 568.3027 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-Allyloxy-3-iodobenzyl)-3-benzyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (69)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Stickstoffatmosphäre bei -40°C 0.50 ml (795 μmol) 1.6 M *n*-BuLi-Lösung in *n*-Hexan langsam zu einer Lösung aus 0.12 ml (843 μmol) DIPA in 1.3 ml abs. THF getropft. Die farblose Basenlösung wurde nach Entfernen des Kältebades 10 min bei RT gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt. In einem zweiten Schlenkrohr wurden 23.9 mg (175 μmol) ZnCl_2 ausgeheizt und anschließend 104 mg (159 μmol) Makrocyclus **20b** in 1.2 ml abs. THF hinzugegeben, ebenfalls auf -78°C gekühlt und anschließend zur frisch zubereiteten LDA-Lösung langsam hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei -78°C wurden 21 μl (175 μmol) Benzylbromid zugegeben. Nach 2 h 30 min wurde die Reaktionslösung bei -45°C mit Et_2O verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit EE extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5, 9:1, 85:15, 8:2, 7:3) und mittels präparativer HPLC (RP, Luna, ACN/ H_2O 8:2) aufgereinigt. So wurden 31.4 mg (42.5 μmol , 27 % d. Th.) benzyliertes Produkt **69** (dr 6:4) und 4.6 mg (5.52 μmol , 4 % d. Th.) doppelt benzyliertes Produkt **70** als farblose Feststoffe erhalten.

[DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 7:3, R_f (**69**) = 0.41]

*Diastereomengemisch*

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.01 (d, $^3J_{2,1}$ = 6.9 Hz, 3 H, 2-H), 1.21–1.24 (sh, 4.3 H, 2-H, 17-H), 1.46–1.55 (sh, 2.4 H, 18-H, 21-H), 1.57 (s, 1.4 H, 21-H), 1.59–1.78 (sh, 2.6 H, 18-H, 24-H), 1.84–2.16 (sh, 6H, 19-H, 23-H, 24-H, 25-H), 2.35 (m, 0.6 H, 25-H), 2.53 (s, 1.8 H, 4-H), 2.67 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 15.3 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 11.1 Hz, 0.6 H, 6- H_a), 2.76 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 14.5 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 7.5 Hz, 0.4 H, 6- H_a), 2.82 (s, 1.2 H, 4-H), 2.96 (dd, $^2J_{27a,27b}$ = 14.2 Hz, $^3J_{27a,14}$ = 7.6 Hz, 0.4 H, 27- H_a), 3.06–3.22 (sh, 1.4 H, 6- H_b , 27-H), 3.36–3.42 (sh, 1.2 H, 6- H_b , 27-H), 4.46–4.56 (sh, 2.6 H, 1-H, 32-H), 4.70–4.84 (sh, 2 H, 1-H, 14-H, 16-H), 4.89–4.97 (sh, 1 H, 16-H, 22-H), 5.06 (t, $^3J_{22,23}$ = 7.2 Hz, 0.4 H, 22-H), 5.24–5.31 (sh, 1.4 H, 5-H, 34-H), 5.43–5.54 (sh, 1.6 H, 5-H, 34-H), 6.02 (m, 1 H, 33-H), 6.12 (d, $^3J_{\text{NH}_a,1}$ = 5.9 Hz, 0.6 H, NH_a), 6.47 (d, $^3J_{\text{NH}_a/\text{NH}_b,1/14}$ = 8.0 Hz, 0.4 H, $\text{NH}_{a/b}$), 6.65–6.69 (sh,

1.4 H, 11-H, NH_{a/b}), 6.93 (d, ³J_{NHb,14} = 8.3 Hz, 0.6 H, NH_b), 7.03–7.31 (sh, 6 H, 12-H, 29-H, 30-H, 31-H), 7.50 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 0.6 H, 8-H), 7.58 (d, ⁴J_{8,12} = 2.1 Hz, 0.4 H, 8-H).

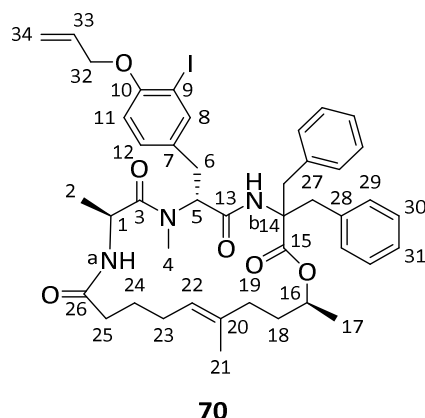
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 15.5, 16.2 (2 q, C-21), 16.6, 17.6 (2 q, C-2), 19.4, 20.1 (2 q, C-17), 23.7, 25.4 (2 t, C-24), 26.4, 27.5 (2 t, C-23), 30.1, 30.4 (2 q, C-4), 31.1, 31.7 (2 t, C-6), 32.9, 33.0 (2 t, C-18), 34.7, 34.8, 34.9, 35.5 (4 t, C-19, C-25), 36.2, 37.1 (2 t, C-27), 45.6, 45.6 (2 d, C-1), 52.8, 53.6 (2 d, C-14), 56.2, 56.6 (2 d, C-5), 69.7, 69.7 (2 t, C-32), 71.1, 71.4 (2 d, C-16), 86.3, 86.6 (2 s, C-9), 112.3, 112.4 (2 d, C-11), 117.6 (2 t, C-34), 125.0, 125.5 (2 d, C-22), 126.6, 127.1 (2 d, C-31), 128.3, 128.6 (2 d, C-29), 129.1, 129.3 (2 d, C-30), 129.6, 129.8 (2 d, C-12), 131.0, 131.5 (2 s, C-7), 132.5, 132.5 (2 d, C-33), 134.3, 134.4 (2 s, C-20), 135.6, 137.4 (2 s, C-28), 139.2, 139.6 (2 d, C-8), 155.8, 156.0 (2 s, C-10), 169.2, 169.4, 170.5, 171.7, 172.8, 173.4, 173.9, 173.9 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 8:2, t_R (**69**) = 3.59 min, t_R (**69**) = 3.87 min

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₃ H ₄₂ IN ₃ O ₆ ⁺ [M-C ₃ H ₅ +H] ⁺ | 703.2113 | 703.2134 |

(6R,9S,19S,15E)-6-(4-Allyloxy-3-iodobenzyl)-3,3-dibenzyl-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclononadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (70)

[DC: CH₂Cl₂/Et₂O 7:3, R_f (**70**) = 0.52]



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.03 (d, ³J_{2,1} = 6.7 Hz, 3 H, 2-H), 1.08 (d, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 3 H, 17-H), 1.45 (m, 2 H, 18-H), 1.54 (s, 3 H, 21-H), 1.60–1.76 (sh, 3 H, 19-H_a, 24-H), 1.88 (m, 1 H, 19-H_b), 1.95–2.06 (sh, 4 H, 23-H, 25-H), 2.68 (s, 3 H, 4-H), 2.80 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.6 Hz, ³J_{6a,5} = 8.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.12 (d, ²J_{27a,27b} = 13.5 Hz, 1 H, 27-H_a), 3.30 (dd, ²J_{6b,6a} = 14.6 Hz, ³J_{6b,5} = 7.7 Hz, 1 H, 6-H_b), 3.44 (d, ²J_{27a,27b} = 13.7 Hz, 1 H, 27-H_a'), 3.62 (d, ²J_{27b,27a} = 13.5 Hz, 1 H, 27-H_b), 3.77 (d, ²J_{27b,27a} = 13.7 Hz, 1 H, 27-H_b'), 4.53–4.58 (sh, 3 H, 1-H, 32-H), 4.91 (m, 1 H, 16-H), 4.98 (t, ³J_{22,23} = 7.4 Hz, 1 H, 22-H), 5.19 (dd, ³J_{5,6b} = 8.8 Hz, ³J_{5,6a} = 7.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.29 (ddt, ³J_{34trans,33} = 10.7 Hz, ²J_{34trans,34cis} = ⁴J_{34trans,32} = 1.5 Hz, 1 H, 34-H_{trans}), 5.48 (ddt, ³J_{34cis,33} = 17.3 Hz, ²J_{34cis,34trans} = ⁴J_{34cis,32} = 1.7 Hz, 1 H, 34-H_{cis}), 5.93 (d, ³J_{NHa,1} = 7.0 Hz, 1 H, NH_a), 6.03 (ddt, ³J_{33,34cis} = 17.3 Hz, ³J_{33,34trans} = 10.6 Hz, ³J_{33,32} = 4.9 Hz, 1 H, 33-H), 6.73 (d, ³J_{11,12} = 8.4 Hz, 1 H, 11-H), 6.82 (s, 1 H,

NH_b), 6.89–7.21 (sh, 11 H, 12-H, 29-H, 30-H, 31-H, 29-H', 30-H', 31-H'), 7.63 (d, ⁴J_{8,12} = 2.0 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.6 (q, C-21), 18.2 (q, C-2), 19.1 (q, C-17), 25.0 (t, C-24), 26.4 (t, C-23), 30.2 (q, C-4), 31.9 (t, C-6), 34.5, 34.6, 34.8 (3 t, C-18, C-19, C-25), 41.2, 41.2 (2 t, C-27), 45.4 (d, C-1), 57.3 (d, C-5), 66.9 (t, C-14), 69.8 (t, C-32), 72.9 (d, C-16), 86.7 (s, C-9), 112.4 (d, C-11), 117.7 (t, C-34), 124.4 (d, C-22), 127.0, 127.0 (2 d, C-31), 127.9, 128.2 (2 d, C-29), 129.7, 130.0 (2 d, C-30), 130.3 (d, C-12), 131.0 (s, C-7), 132.5 (d, C-33), 135.7, 135.7, 136.4 (3 s, C-20, C-28), 139.7 (d, C-8), 156.1 (s, C-10), 168.2, 171.2, 172.4, 173.3 (4 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

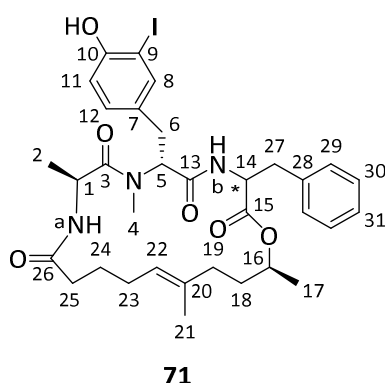
LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 8:2, t_R (**70**) = 10.56 min

Schmelzbereich: 53–57°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₄₀ H ₄₆ N ₃ O ₆ I ⁺ [M–C ₃ H ₆] ⁺ | 791.2426 | 791.2434 |

(6R,9S,19S,15E)-3-benzyl-6-(4-hydroxy-3-iodobenzyl)-7,9,16,19-tetramethyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclonadec-15-en-2,5,8,11-tetraon (71)

Gemäß **AAV 14b** wurden 24.3 mg (32.7 μmol) Allylether **69** in 0.5 ml abs. MeOH gelöst und 1.1 mg (6.54 μmol) Chinolincarbonsäure sowie 2.8 mg (6.54 μmol) Ru-Katalysator hinzugegeben. Nach vollständiger Entschützung (LC-MS-Kontrolle) wurden das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch vorgereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Et₂O 1:1) und anschließend mittels präparativer HPLC (RP, Luna, ACN/H₂O 7:3) das Produkt **71** aufgereinigt, wodurch 20.0 mg (28.4 μmol, 87 % d. Th.) der Diastereomere **71** als farbloser Feststoff erhalten wurden.



Diastereomerengemisch

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.83 (d, ³J_{2,1} = 6.9 Hz, 1.8 H, 2-H), 1.21 (d, ³J_{2,1} = 6.8 Hz, 1.2 H, 2-H), 1.22 (d, ³J_{17,16} = 6.8 Hz, 3 H, 17-H), 1.47 (s, 1.8 H, 21-H), 1.52 (m, 0.8 H, 18-H), 1.57 (s, 1.2 H, 21-H), 1.62–2.19 (sh, 8.6 H, 18-H, 19-H, 23-H, 24-H, 25-H), 2.38 (ddd, ³J_{25a,25b} = 14.9 Hz, ³J_{25a,24a} = 7.5 Hz, ³J_{25a,24b} = 2.9 Hz, 0.6 H, 25-H), 2.50 (s, 1.8 H, 4-H), 2.61 (dd, ²J_{6a,6b} = 15.3 Hz, ³J_{6a,5} = 11.7 Hz, 0.6 H, 6-H_a), 2.76 (dd, ²J_{6a,6b} = 14.5 Hz, ³J_{6a,5} = 7.6 Hz, 0.4 H, 6-H_a), 2.82 (s, 1.2

H, 4-H), 2.96 (dd, $^2J_{27a,27b} = 14.2$ Hz, $^3J_{27a,14} = 7.7$ Hz, 0.4 H, 27-H_a), 3.07–3.21 (sh, 1.4 H, 6-H_b, 27-H), 3.39–3.46 (sh, 1.2 H, 6-H_b, 27-H_b), 4.41 (qd, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,NH_a} = 6.8$ Hz, 0.6 H, 1-H), 4.71–4.81 (sh, 1.4 H, 1-H, 14-H, 16-H), 4.85 (t, $^3J_{22,23} = 5.4$ Hz, 0.6 H, 22-H), 4.89–4.96 (sh, 1 H, 14-H, 16-H), 5.06 (t, $^3J_{22,23} = 7.2$ Hz, 0.4 H, 22-H), 5.06 (t, $^3J_{22,23} = 7.2$ Hz, 0.4 H, 22-H), 5.26 (dd, $^3J_{5,6a} = 8.4$ Hz, $^3J_{5,6b} = 7.5$ Hz, 0.4 H, 5-H), 5.59 (dd, $^3J_{5,6a} = 11.6$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.2$ Hz, 0.6 H, 5-H), 6.22 (d, $^3J_{NH_a,1} = 5.7$ Hz, 0.6 H, NH_a), 6.49 (d, $^3J_{NH_a/NH_b,1/14} = 8.0$ Hz, 0.4 H, NH_{a/b}), 6.68 (d, $^3J_{NH_a/NH_b,1/14} = 9.2$ Hz, 0.4 H, NH_{a/b}), 6.73 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 0.6 H, 11-H), 6.82 (d, $^3J_{11,12} = 8.3$ Hz, 0.4 H, 11-H), 6.97–7.04 (sh, 1.6 H, 12-H, NH_b), 7.10–7.31 (sh, 5 H, 29-H, 30-H, 31-H), 7.36 (d, $^4J_{8,12} = 2.0$ Hz, 0.6 H, 8-H), 7.46 (d, $^4J_{8,12} = 2.1$ Hz, 0.4 H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 15.4, 16.2$ (2 q, C-21), 15.7, 17.5 (2 q, C-2), 19.4, 20.2 (2 q, C-17), 23.3, 25.4 (2 t, C-24), 26.4, 27.8 (2 t, C-23), 30.1, 30.5 (2 q, C-4), 31.1, 31.7 (2 t, C-6), 32.9 (2 t, C-18), 34.7, 34.8, 35.0, 35.6 (4 t, C-19, C-25), 36.1, 37.2 (2 t, C-27), 45.6 (2 d, C-1), 52.9, 53.2 (2 d, C-14), 56.3, 57.2 (2 d, C-5), 70.9, 71.4 (2 d, C-16), 84.2, 85.3 (2 s, C-9), 114.9, 115.0 (2 d, C-11), 125.0, 125.5 (2 d, C-22), 126.6, 127.1 (2 d, C-31), 128.3, 128.6 (2 d, C-29), 129.1, 129.3 (2 d, C-30), 129.8, 130.4 (2 d, C-12), 130.5 (2 s, C-7), 133.9, 134.4 (2 s, C-20), 135.6, 137.5 (2 s, C-28), 138.4, 138.5 (2 d, C-8), 154.0, 154.3 (2 s, C-10), 169.0, 169.3, 170.6, 171.7, 173.0, 173.5, 174.6, 174.9 (8 s, C-3, C-13, C-15, C-26).

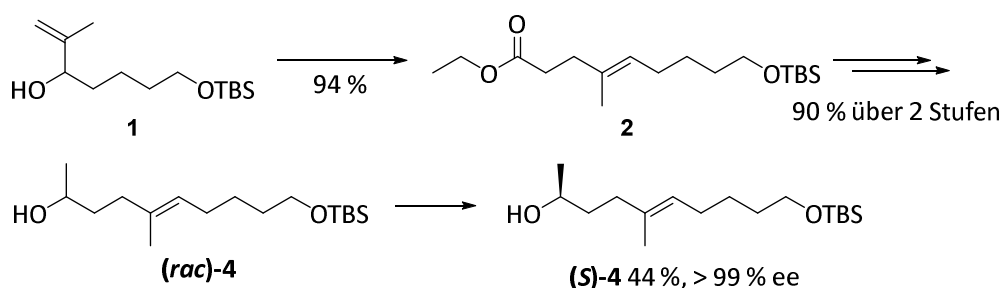
LC-MS: Luna, 0.6 ml/min, 254 nm, ACN/H₂O 7:3, t_R (**71**) = 2.61 min

Schmelzbereich: 69–74°C

| HRMS (CI): | Berechnet | Gefunden |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|
| C ₃₃ H ₄₂ IN ₃ O ₆ ⁺ [M] ⁺ | 703.2113 | 703.2113 |

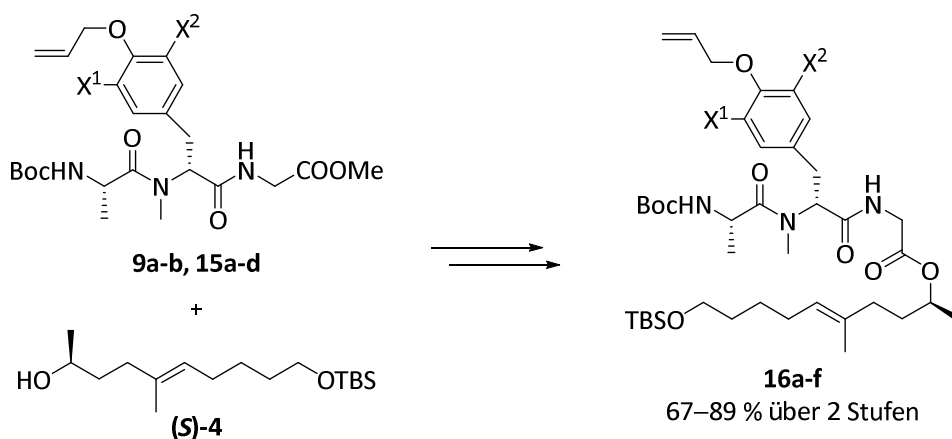
6 Zusammenfassung

Ein Ziel dieser Dissertation war die erstmalige Fertigstellung der Totalsynthese von Miuraenamiden und die biologische Evaluierung der Naturstoffe sowie aller weiteren cyclischen Derivate. Dazu wurden 51 cyclische Intermediate für SAR-Studien im Arbeitskreis von Prof. Rolf Müller auf ihre cytotoxische Aktivität gegenüber Krebszellen untersucht. Davon liegen 27 Derivate im nanomolaren Bereich und vier Derivate sind aktiver als der Naturstoff Miuraenamid A. Die Synthesesequenz für den Polyketidteil wurde mit einigen Optimierungen aus einer früheren Arbeit^[134] übernommen (*Schema 6.1*). Eleganter Schlüsselschritt dieser Route ist die Johnson-Claisen-Umlagerung zum stereoselektiven Aufbau der dreifach substituierten, (*E*)-konfigurierten Doppelbindung. Ausgehend vom monogeschützten Pentandiol konnte der racemische Alkohol (*rac*)-**4** nach Optimierung mit einer Gesamtausbeute von 69 % über 5 Stufen erhalten werden. Anschließende enzymatisch-kinetische Racematspaltung lieferte den enantiomerenreinen Baustein (*S*)-**4**.



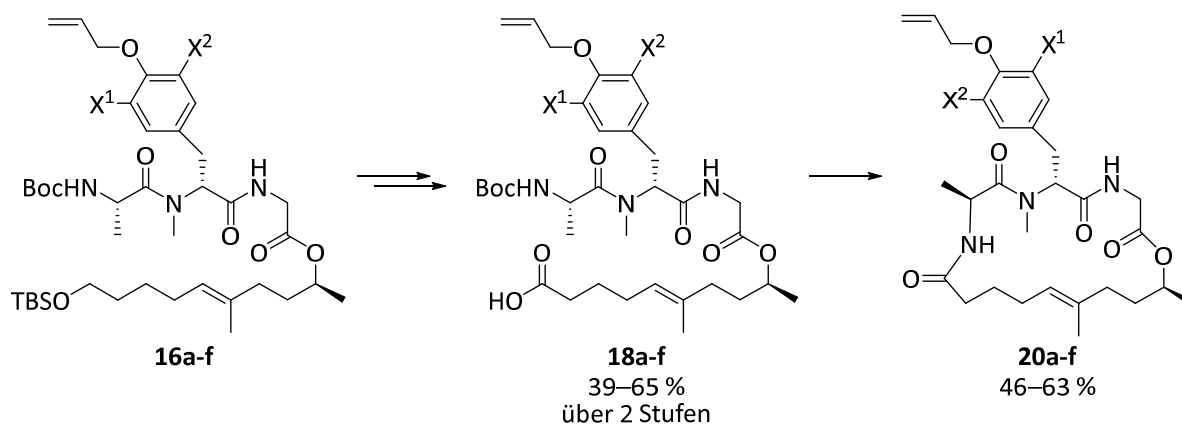
Schema 6.1 Synthese des enantiomerenreinen Polyketidteils (*S*)-**4**

Die benötigten, unterschiedlich halogenierten Tripeptide **9a-b** und **15a-d** wurden mit Standardknüpfungsreagenzien wie TBTU und PyBOP mit sehr guten Ausbeuten vom C-Terminus ausgehend aufgebaut. Anschließende Verseifung und Steglich-Veresterung mit dem Alkohol (*S*)-**4** eröffnete den Zugang zu den entsprechenden linearen Depsipeptiden **16a-f** mit sehr guten Ausbeuten über zwei Stufen (*Schema 6.2*).



Schema 6.2 Synthese der linearen Depsipeptide **16a-f** mit unterschiedlicher Halogensubstitution

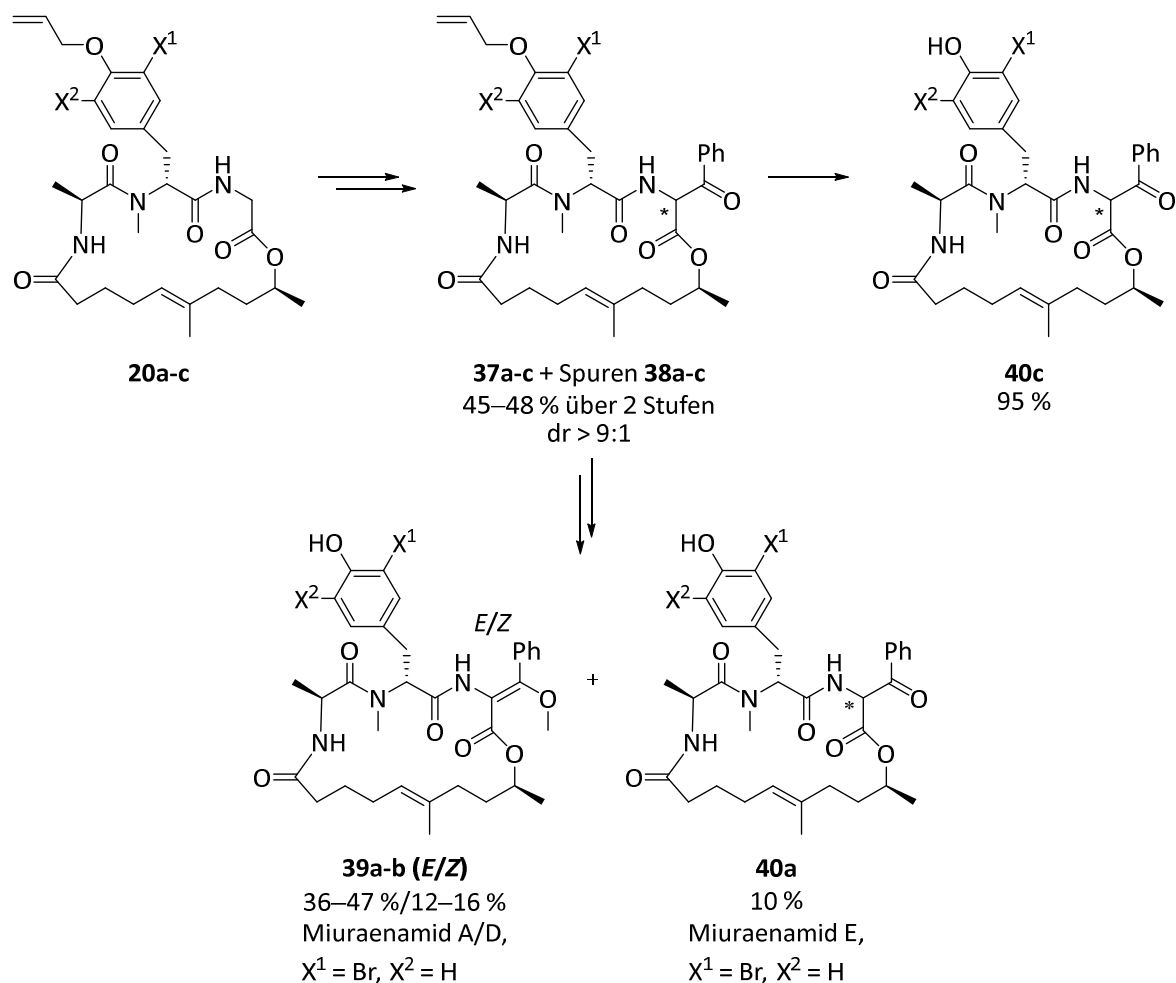
Durch nachfolgende Silyl-Entschützung und Jones-Oxidation konnten für die Cyclisierungsvorstufen **18a-f** Ausbeuten zwischen 39 und 65 % über zwei Stufen erzielt werden (*Schema 6.3*). Durch anschließende Optimierung der Cyclisierung der Boc-geschützten Vorstufe konnten durch Aktivierung als Pentafluorphenylester, Boc-Entschützung und darauf folgende Makrolactamisierung die gewünschten cyclischen Depsipeptide **20a-f** erhalten werden. Da bei der Boc-Entschützung die Isolierung des TFA-Salzes aufgrund der säurelabilen Doppelbindung nicht möglich war, gelang die Cyclisierung nicht auf Anhieb. Während der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde parallel auch eine Fmoc-geschützte Cyclisierungsvorstufe synthetisiert und erfolgreich mit einer sehr guten Ausbeute von 58 % über zwei Stufen cyclisiert (*Kapitel 4.6*).



Schema 6.3 Synthese der cyclischen Depsipeptide **20a-f** via Jones-Oxidation und Makrolactamisierung

Im nächsten Schritt wurde durch nachträgliche sowie regioselektive Peptid-Modifizierung an den vereinfachten Miuraenamid-Derivaten **20a-c** der benötigte Benzoylrest am Glycin eingeführt. Vorherige Testreaktionen an Di- und Tripeptiden zeigten, dass der zweistufige Aufbau über Aldol- und DMP-Reaktion mit besseren Ausbeuten realisiert werden konnte als die direkte Einführung über das entsprechende Säurechlorid oder den Ester. Auf diese Weise konnten die gewünschten, acylierten Makrocyclen **37a-c** mit guten Ausbeuten erhalten werden. Durch die Keto-Enol-Tautomerie stellt sich eine Lösungsmittel-abhängige Vorzugskonformation ein, wobei ein Diastereomerenverhältnis von größer als 9:1 vorliegt. Durch den Überschuss an Base bei der Aldol-Addition kam es allerdings zu einer basen-katalysierten Isomerisierung der Allylschutzgruppe, jedoch konnten diese Spuren an Verunreinigung (**38a-c**) nach der Entschützung abgetrennt werden. Durch Deprotonierung und selektive *O*-Methylierung mit NaH und Methyltriflat wurde anschließend der Enolether hergestellt, wobei eine Mischung aus (*E*)- und (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung **39a-b** und nicht umgesetztem Keton **40a-b** erhalten wurde. Da alle drei Verbindungen zu Naturstoffen führen, wurde diese Mischung allyl-entschützt und durch präparative Umkehrphasen-HPLC aufgetrennt, wodurch im Fall des monobromierten Tyrosins die Naturstoffe Miuraenamid A, D und E mit einer ausgezeichneten Gesamtausbeute von 73 % erhalten wurden. Alle drei Naturstoffe zeigen hohe cytotoxische Aktivität gegenüber diversen Krebszelllinien im niedrig-nanomolaren Bereich. Der

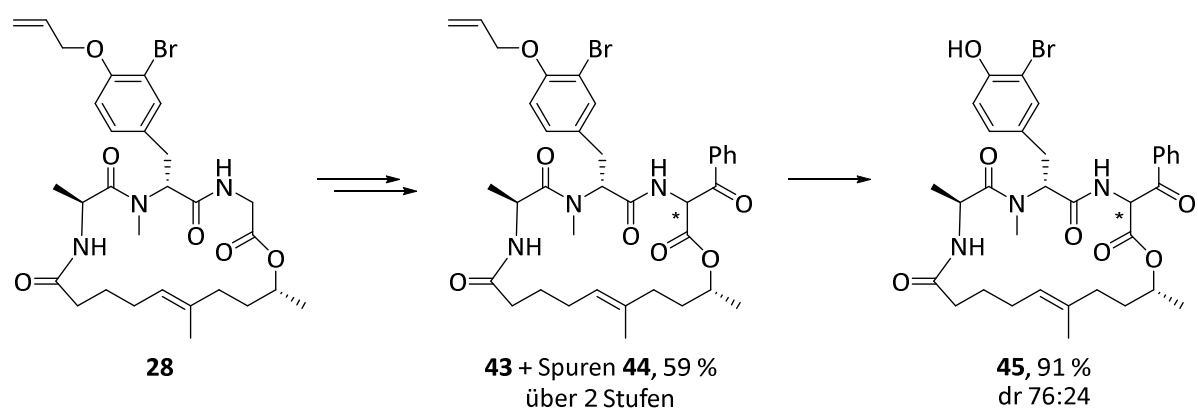
(Z)-konfigurierte Enolether enthielt nach Isolierung immer Spuren des Ketons, was auf eine schnelle Hydrolyse hinwies. Miuraenamid E könnte deshalb womöglich ein Artefakt der Naturstoff-Isolierung und Aufreinigung darstellen. Da Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass durch die Ausbildung des Enolethers kein Aktivitätsgewinn hinsichtlich der Cytotoxizität gegenüber zwei humanen Krebszelllinien (HCT-116, U-2 OS) resultiert, wurden im Weiteren die stabileren und leichter zu synthetisierenden Ketone hergestellt, welche durch Ru-katalysierte Entschützung mit exzellenten Ausbeute erhalten werden konnten.



Schema 6.4 Synthese der Naturstoffe Miuraenamid A, D und E und weiterer Derivate durch nachträgliche Peptid-Modifizierung

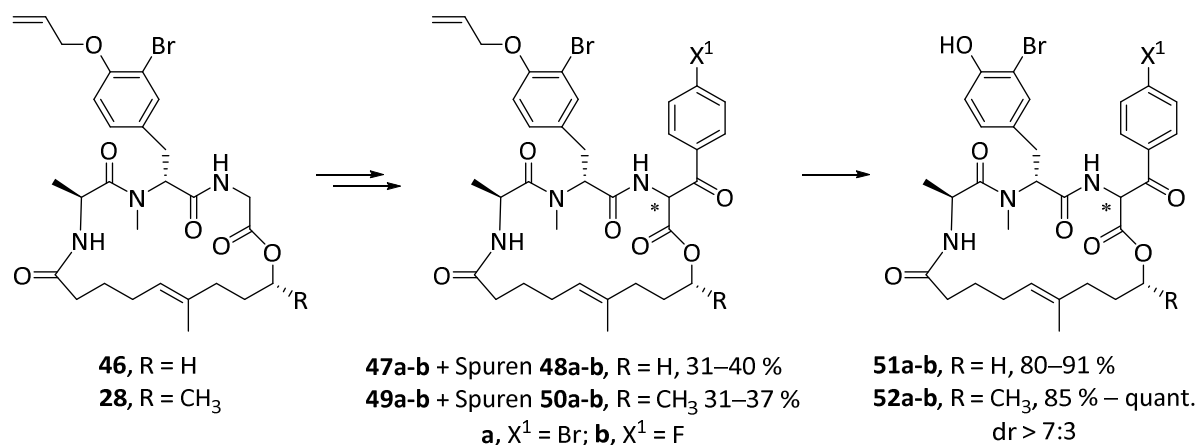
Durch Einbau des enantiomerenreinen Alkohols (**R**)-**4** wurde auch der Makrocyclus **28** mit invertiertem Stereozentrum erhalten (*Kapitel 4.7*). Das Keton **45** wurde mit guten Ausbeuten durch Peptid-Modifizierung ausgehend vom Derivat **28** fertiggestellt (*Schema 6.5*). Die Einführung des Benzoylrests und anschließende Entschützung lieferte das entsprechende Keton **45**. Durch Inversion des Stereozentrums verschlechtert sich das Diastereomerenverhältnis in CDCl₃ auf 76:24.

Zusammenfassung



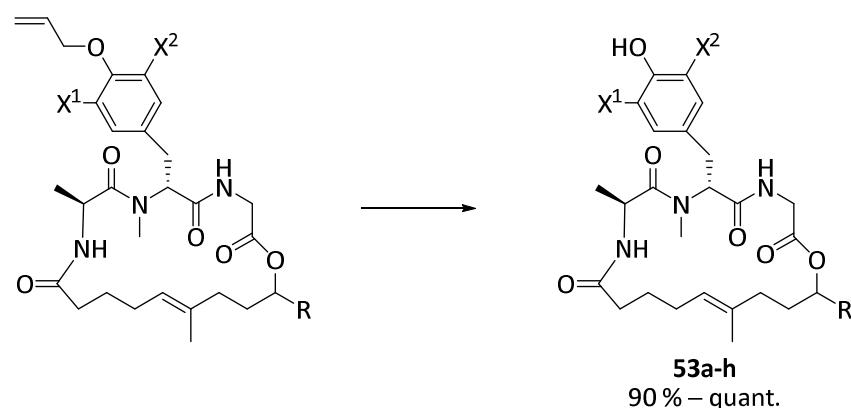
Schema 6.5 Synthese des acylierten und entschützten Derivats **45** mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil

Im Folgenden wurden auch halogenierte Benzaldehyde in der Aldol-Reaktion eingesetzt, um den Effekt des zusätzlichen Halogenatoms am Phenylring durch Struktur-Aktivitäts-Beziehungen feststellen zu können. Der Makrocyclus **46** ohne Stereozentrum^[159] sowie das Derivat **28** mit invertiertem Stereozentrum im Polyketidteil wurden in der zweistufigen Sequenz mit 4-Brom- und 4-Fluorbenzaldehyd zu den entsprechenden Ketonen **47a-b** und **49a-b** mit moderaten Ausbeuten zwischen 31 und 40 % über zwei Stufen umgesetzt (*Schema 6.6*). Durch Entschützung konnten die gewünschten Makrocyklen **51a-b** sowie **52a-b** mit guten Ausbeuten und Aktivitäten im mittleren nanomolaren Bereich erhalten werden.



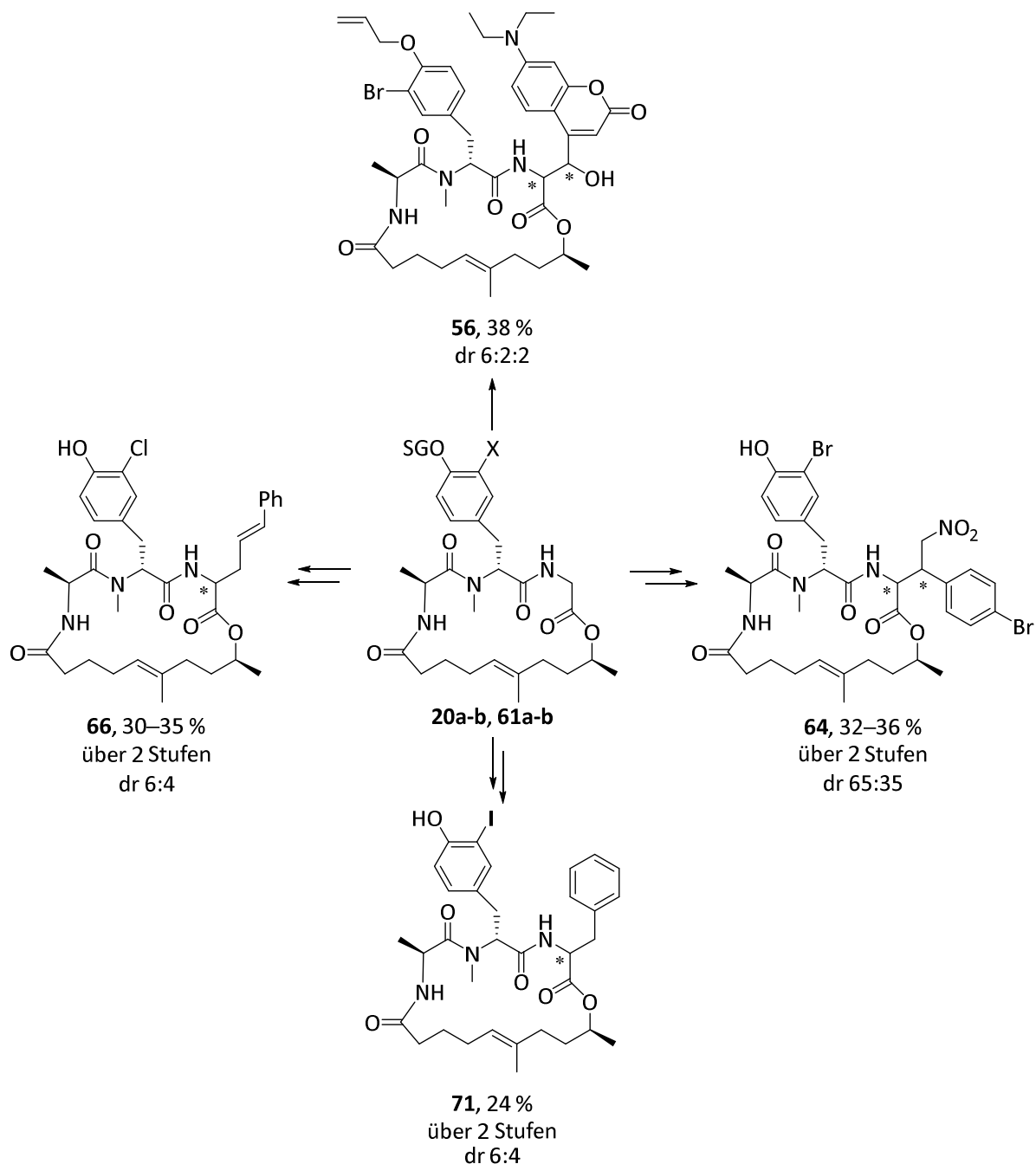
Schema 6.6 Synthese der Makrocyklen **51a-b** und **52a-b** durch Einführung halogener Benzoylreste

Da SAR-Studien zeigten, dass die Entschützung der Hydroxyfunktion des Tyrosins immer einen Aktivitätsanstieg verursacht, wurden im Anschluss auch die einfachsten cyclischen Derivate entschützt (*Schema 6.7*). Die Aktivität des einfachsten monobromierten und entschützten Derivats **53a** liegt im niedrig-nanomolaren Bereich und unterschreitet die des Naturstoffs Miuraenamid A. Trotz starker Vereinfachung am C-Terminus des Naturstoffs konnte also ein Aktivitätsanstieg erreicht werden.



Schema 6.7 Synthese der vereinfachten Miuraenamid-Derivate **53a-h** durch Entschützung der Cyclisierungsprodukte

Zur Untersuchung des Naturstoffs mittels Fluoreszenz-*Imaging* wurde das Fluorophor-getaggte Miuraenamid-Derivat durch Aldol-Addition mit einem *Push-pull*-Cumarinsystem hergestellt (Schema 6.8). Das geschützte Derivat **56** wurde mit einer verhältnismäßig guten Ausbeute von 38 % erhalten und zeigt eine gute Aktivität im niedrig-mikromolaren Bereich, obwohl das eingeführte Cumarin-Derivat sterisch sehr anspruchsvoll ist. Das analoge nicht-modifizierte Derivat **20a** ist nur um den Faktor 2 aktiver. Das zeigt eindrucksvoll, dass die gewählte variable Position des Glycins am C-Terminus geradezu prädestiniert ist für Peptid-Modifizierungen, da hier viele verschiedene und auch sterisch anspruchsvolle Reste ohne signifikanten Aktivitätsverlust toleriert werden. Desweiteren wurden verschiedene Substituenten am α -Kohlenstoff durch klassische Reaktionen wie Michael-Addition und Alkylierungen eingeführt. Im Fall der Michael-Reaktion konnten die Hauptdiastereomere von den Nebendiastereomeren getrennt werden und liegen im Verhältnis 65:35 vor. Für eine regioselektive Benzylierung und anschließende Entschützung konnte eine Ausbeute von 24 % über zwei Stufen erzielt werden. Außerdem wurde eine Pd-katalysierte allylische Alkylierung am Glycinenolat durchgeführt, wodurch das lineare, entschützte Allylierungsprodukt **66** erhalten wurde. Die Derivate **64**, **66** und **71**, die durch nachträgliche Peptid-Modifizierung aus den Vorläufer-Depsipeptiden einfach zugänglich sind, zeigen alle ein ähnliches Diastereomerenverhältnis von etwa 6:4 und besitzen eine höhere Aktivität als der Naturstoff Miuraenamid A, teilweise sogar unterhalb des niedrig-nanomolaren Bereichs.



Schema 6.8 Nachträgliche, regioselektive Peptid-Modifizierung an Vorläufer-Depsipeptiden **20a-b** und **61a-b** durch Aldol- und Michael-Addition, Benzilyerung und allylische Alkylierung

Durch die vorliegenden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen konnte gezeigt werden, dass die Hydroxyfunktion des Tyrosins als auch die Monohalogenierung essentiell für die cytotoxische Eigenschaft ist. Das Stereozentrum im Polyketidteil kann ohne signifikanten Aktivitätsverlust vernachlässigt werden. Die aufwendige, 3-stufige Peptid-Modifizierung zum Aufbau der unnatürlichen Aminosäure am C-Terminus des Naturstoffs kann ebenfalls ohne Verlust an Cytotoxizität eingespart werden. Weiterhin wurde bewiesen, dass das Konzept der nachträglichen Peptid-Modifizierung die Einführung verschiedener Substituenten ermöglicht und diese Variation an der C-terminalen Position im Hinblick auf die Aktivität toleriert wird.

7 Literaturverzeichnis

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037.
- [2] K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233–253.
- [3] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [4] J. R. Peterson, T. J. Michtison, *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 1275–1285.
- [5] C. Koszka, *Chem. unserer Zeit* **1986**, *20*, 19–26.
- [6] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567–1569.
- [7] F. Sasse, H. Steinmetz, J. Heil, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 879–885.
- [8] R. Jansen, H. Steinmetz, F. Sasse, W.-D. Schubert, G. Hagelücken, S. C. Albrecht, R. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5796–5799.
- [9] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 285–290.
- [10] F. Sasse, B. Kunze, T. M. A. Gronewold, H. Reichenbach, *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 1559–1563.
- [11] X. Pivot, C. Villanueva, L. Chaigneau, T. Nguyen, M. Demarchi, T. Maurina, U. Stein, C. Borg, *Expert Opin. Inv. Drugs* **2008**, *17*, 593–599.
- [12] E. Sumiya, H. Shimogawa, H. Sasaki, M. Tsutsumi, K. Yoshita, M. Ojika, K. Suenaga, M. Uesugi, *ACS Chem. Biol.* **2011**, *6*, 425–431.
- [13] T. Iizuka, R. Fudou, Y. Jojima, S. Ogawa, S. Yamanaka, Y. Inukai, M. Ojika, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 385–391.
- [14] M. Ojika, Y. Inukai, Y. Kito, M. Hirata, T. Iizuka, R. Fudou, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 126–133.
- [15] S. C. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211–1224.
- [16] K. H. Lamour, R. Stam, J. Jupe, E. Huitema, *Molecular Plant Path.* **2012**, *13*, 329–337.
- [17] H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1416–1438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1328–1349.
- [18] M. Ojika, Y. Suzuki, A. Tsukamoto, Y. Sakagami, R. Fudou, T. Yoshihiko, S. Yamanaka, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 275–281.
- [19] R. Fudou, T. Iizuka, S. Yamanaka, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 149–152.
- [20] B. A. Kundim, Y. Itou, Y. Sakagami, R. Fudou, T. Iizuka, S. Yamanaka, M. Ojika, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 630–638.
- [21] F. Sasse, T. Leibold, B. Kunze, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 827–831.
- [22] T. Iizuka, Y. Jojima, R. Fudou, S. Yamanaka, *FEMS Microbiol. Lett.* **1998**, *169*, 317–322.
- [23] T. Iizuka, Y. Jojima, R. Fudou, A. Hiraishi, J. W. Ahn, S. Yamanaka, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2003**, *53*, 189–195.

- [24] Y. Q. Zhang, Y. Z. Li, B. Wang, Z.-H. Wu, C.-Y. Zhang, X. Gong, Z.-J. Qiu, Y. Zhang, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 3331–3336.
- [25] H. Reichenbach, G. Höfle, *Biotech. Adv.* **1993**, *11*, 219–277.
- [26] M. Dworkin, *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 70–102.
- [27] D. Kaiser, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 5–54.
- [28] HZI *Research Report* **2008-2009**, 22–27.
- [29] H. Reichenbach, *Arch. Mikrobiol.* **1970**, *70*, 119–138.
- [30] T. Iizuka, Y. Jojima, R. Fudou, M. Tokura, A. Hiraishi, S. Yamanaka, *System. Appl. Microbiol.* **2003**, *26*, 189–196.
- [31] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [32] M. R. Bubb, A. M. Senderowicz, E. A. Sausville, K. L. K. Duncan, E. D. Korn, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 14869–14871.
- [33] P. Crews, L. V. Manes, M. Boehler, *Tetrahed. Lett.* **1986**, *27*, 2797–2800.
- [34] W. R. Chan, W. F. Tinto, P. S. Manchand, L. J. Todaro, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3091–3093.
- [35] H. Ishiwata, T. Nemoto, M. Ojika, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4710–4711.
- [36] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1262–1266.
- [37] M. V. D’Auria, L. G. Paloma, L. Minale, A. Zampella, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 121–123.
- [38] C. Tanaka, J. Tanaka, R. F. Bolland, G. Marriott, T. Higa, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3526–3542.
- [39] J. Sorres, M.-T. Martin, S. Petek, H. Levaique, T. Cresteil, S. Ramos, O. Thoison, C. Debitus, A. Al-Mourabit, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 759–763.
- [40] G. S. B. Andavan, R. Lemmens-Gruber, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 810–834.
- [41] F. Sarabia, S. Chammaa, A. S. Ruiz, L. M. Ortiz, F. J. L. Herrera, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1309–1332.
- [42] P. Crews, L. V. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797–2800.
- [43] T. M. Zabriskie, J. A. Klocke, C. M. Ireland, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. John Faulkner, C. Xu, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123–3124.
- [44] P. Crews, J. J. Farias, R. Emrich, P. A. Keifer, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2932–2934.
- [45] R. Taipir, Y. Benayahu, Y. Kashman, L. Pannell, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4453–4456.
- [46] C. Chevallier, A. D. Richardson, M. C. Edler, E. Hamel, M. K. Harper, C. M. Ireland, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3737–3739.
- [47] V. R. Scott, R. Boehme, T. R. Matthews, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1154–1152.
- [48] S. Cho, A. Mitchell, C. Mitter, J. Regier, M. Matthews, R. Robertson, *System. Entomol.* **2008**, *33*, 581–594.

- [49] J. Stingl, R. J. Andersen, J. T. Emerman, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1992**, *30*, 401–406.
- [50] M. R. Bubb, A. M. J. Senderowicz, E. A. Sausville, K. L. K. Duncan, E. D. Korn, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 14869–14871.
- [51] A. M. J. Senderowicz, G. Kaur, E. Sainz, C. Laing, W. D. Inman, J. Rodríguez, P. Crews, L. Malspeis, M. R. Grever, E. A. Sausville, K. L. Duncan, *J. Natl. Cancer Inst.* **1995**, *87*, 46–51.
- [52] Y. Mizuno, A. Makioka, S.-I. Kawazu, S. Kano, S. Kawai, M. Akaki, M. Aikawa, H. Ohtomo, *Parasitol. Res.* **2002**, *88*, 844–848.
- [53] S. J. Robinson, B. I. Morinaka, T. Amagata, K. Tenney, W. M. Bray, N. C. Gassner, R. S. Lokey, P. Crews, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1651–1661.
- [54] K. R. Watts, B. I. Morinaka, T. Amagata, S. J. Robinson, K. Tenney, W. M. Bray, N. C. Gassner, R. S. Lokey, J. Media, F. A. Valeriote, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 341–351.
- [55] Y.-Y. Xu, C. Liu, Z.-P. Liu, *Curr. Org. Syn.* **2013**, *10*, 67–89.
- [56] U. Schmidt, W. Siegel, K. Mundinger, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1269–1270.
- [57] P. A. Grieco, Y. S. Hon, A. Perez-Mederano, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1630–1631.
- [58] P. Ashworth, B. Broadbelt, P. Jankowski, P. Kocienski, A. Pimm, R. Bell, *Synthesis* **1995**, 199–206.
- [59] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.
- [60] T. Imaeda, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 591–594.
- [61] R. Tannert, T.-S. Hu, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2009**, 1493–1495.
- [62] E. Dilip de Silva, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 489–492.
- [63] J. E. Coleman, R. Van Soest, R. J. Andersen, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1137–1141.
- [64] J. E. Coleman, E. Dilip de Silva, F. Kong, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10653–10662.
- [65] W. F. Tinto, A. J. Lough, S. McLean, W. F. Reynolds, M. Yu, W. R. Chan, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4451–4458.
- [66] M. Rangel, M. P. Prado, K. Konno, H. Naoki, J. C. Freitas, G. M. Machado-Santelli, *Peptides* **2006**, *27*, 2047–2057.
- [67] V. M. Freitas, M. Rangel, L. F. Bisson, R. G. Jaeger, G. M. Machado-Santelli, *J. Cell. Physiol.* **2008**, *216*, 583–594.
- [68] C. Decaestecker, O. Debeir, P. Van Ham, R. Kiss, *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 149–176.
- [69] F. Entschladen, T. L. Drell, K. Lang, J. Joseph, K. S. Zaenker, *Lancet Oncol.* **2004**, *5*, 254–258.
- [70] P. A. Grieco, A. Perez-Medrano, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4225–4228.
- [71] J. Chiarelle, M. M. Joullié, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 2211–2223.
- [72] J. D. White, J. C. Amedio, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 738–743.

- [73] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1262–1266.
- [74] U. Eggert, R. Diestel, F. Sasse, R. Jansen, B. Kunze, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6578–6582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6478–6482.
- [75] H. Waldmann, T.-S. Hu, S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, T. Oda, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6573–6577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6473–6477.
- [76] S. Rachid, D. Krug, B. Kunze, I. Kochems, M. Scharfe, T. M. Zabriskie, H. Blöcker, R. Müller, *Chem. Biol.* **2006**, *14*, 667–681.
- [77] S. Rachid, D. Krug, K. J. Weissman, R. Müller, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 21810–21817.
- [78] J. Staunton, K. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [79] S. A. Siebert, M. A. Marahiel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 715–738.
- [80] L.-G. Milroy, S. Rizzo, A. Calderon, B. Ellinger, S. Erdmann, J. Mondry, P. Verveer, P. Bastiaens, H. Waldmann, L. Dehmelt, H.-D. Arndt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8480–8486.
- [81] J. Herrmann, S. Hüttel, R. Müller, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1573–1580.
- [82] C. I. Ma, K. Diraviyam, M. E. Maier, D. Sept, L. D. Sibley, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1565–1572.
- [83] L. Thoenes, M. Günther, *Curr. Opin. Mol. Ther.* **2008**, *10*, 579–590.
- [84] M. H. Menhofer, D. Bartel, J. Lieb, R. Kubisch, J. Busse, E. Wagner, R. Müller, A. M. Vollmar, S. Zahler, *Cardiovasc. Res.* **2014**, *104*, 303–314.
- [85] M. H. Menhofer, *Dissertation*, München **2014**.
- [86] R. Tannert, L.-G. Millroy, B. Ellinger, T.-S. Hu, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3063–3077.
- [87] M. Lorenz, D. Popp, K. C. Holmes, *J. Mol. Biol.* **1993**, *234*, 826–836.
- [88] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919–5923.
- [89] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [90] K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1863–1866.
- [91] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [92] A. Schmauder, L. D. Sibley, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4328–4336.
- [93] A. Schmauder, S. Müller, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6263–6269.
- [94] A. Zhdanko, A. Schmauder, C. I. Ma, L. D. Sibley, D. Sept, F. Sasse, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13349–13357.
- [95] J. Deska, *Dissertation*, Saarbrücken **2007**.
- [96] J. Deska, U. Kazmaier, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 355–385.
- [97] G. Wess, M. Urmann, B. Sickenberger, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3443–3453; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3341–3350.
- [98] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.

- [99] M. H. Lyttle, *Drug Develop. Res.* **1995**, *35*, 230–236.
- [100] M. Bauser, H. Beck, J. Köbberling, U. Krenz, U. Rosentreter, *Nachr. Chem.* **2003**, *51*, 1314–1316.
- [101] H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 3998–4002.
- [102] R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 5131–5135.
- [103] F. Balkenkohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288–2337.
- [104] J. M. Osstresh, G. M. Husar, S. E. Blondelle, B. Dörner, P. A. Weber, R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11138–11142.
- [105] J. Chatterjee, F. Rechenmacher, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 268–283; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 254–269.
- [106] C. Mas-Moruno, F. Rechenmacher, H. Kessler *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2010**, *10*, 753–768.
- [107] J. P. Xiong, T. Stehle, R. G. Zhang, A. Joachimiak, M. Frech, S. L. Goodman, M. A. Arnaout, *Science* **2002**, *296*, 151–155.
- [108] L. Marinelli, A. Lavecchia, K.-E. Gottschalk, E. Novellino, H. Kessler, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4393–4404.
- [109] M. A. Dechantsreiter, E. Planker, B. Mathä, E. Lohof, G. Hölzemann, A. Jonczyk, S. L. Goodman, H. Kessler, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3033–3040.
- [110] T. Pietzonka, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1543–1545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1481–1482.
- [111] C. Paulitz, W. Steglich, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8474–8478.
- [112] P. Blakskjaer, A. Gavrilu, L. Andersen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9091–9094.
- [113] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1624–1654.
- [114] D. Seebach, H. Bossler, H. Gründler, S.-I. Shoda, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 197–224.
- [115] H. G. Bossler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1124–1165.
- [116] S. A. Müller, S. L. Griffiths, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 563–595.
- [117] D. Seebach, O. Bezençon, B. Jaun, T. Pietzonka, J. L. Matthews, F. N. M. Kühnle, W. B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 588–608.
- [118] D. Seebach, A. K. Beck, H. G. Bossler, C. Gerber, S. Y. Ko, C. W. Murtiashaw, R. Naef, S.-I. Shoda, A. Thaler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1564–1590.
- [119] U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4973–4976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4855–4858.
- [120] J. Deska, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6204–6211.
- [121] S. Datta, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 872–880.

- [122] S. Datta, A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8268–8275.
- [123] A. Bayer, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8491–8497.
- [124] T. Lindner, U. Kazmaier, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1687–1695.
- [125] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4067–4076.
- [126] K. Krämer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 103–110.
- [127] A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4960–4963.
- [128] A. Bayer, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10484–10491.
- [129] M. Kawatsura, F. Ata, S. Hayase, T. Itoh, *Chem. Commun.* **2007**, 926–994.
- [130] H. Morita, S. Nagashima, K. Takeya, H. Itokawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2327–2331.
- [131] D. Seebach, S. Y. Ko, H. Kessler, M. Köck, M. Reggelin, P. Schmieder, M. D. Walkinshaw, J. J. Bölsterli, D. Bevec, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1953–1990.
- [132] B. S. Pedersen, S. Scheibye, N. Nilson, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223–228.
- [133] H. Morita, S. Nagashima, K. Takeya, H. Itokawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 677–680.
- [134] K. Schultz, *Dissertation*, Saarbrücken **2010**.
- [135] X. Yu, D. Sun, *Molecules* **2013**, *18*, 6230–6268.
- [136] J. S. Davies, *J. Peptide Sci.* **2003**, *9*, 471–501.
- [137] L. A. Wessjohann, E. Ruijter, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 137–184.
- [138] A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6232–6247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086–6101.
- [139] S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3866–3868.
- [140] J. A. Marshall, B. G. Shearer, S. L. Crooks, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1236–1245.
- [141] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [142] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- [143] M. M. Joullié, K. M. Lassen, *ARKIVOC* **2010**, 189–250.
- [144] A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557–6602.
- [145] D. L. Boger, D. Yohanner, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 487–499.
- [146] K. N. White, J. P. Konopelski, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4111–4112.
- [147] T. Inoue, T. Inaba, I. Umezawa, M. Yuasa, H. Itokawa, K. Ogura, K. Komatsu, H. Hara, O. Hoshino, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1325–1335.
- [148] T. Kometani, D. S. Watt, T. Ji, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 2043–2046.
- [149] J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205–208.
- [150] J. A. McCubbin, M. L. Maddess, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2993–2996.
- [151] R. Zeynek, *Z. Physiol. Chem.* **1921**, *114*, 275.

- [152] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 522–524.
- [153] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
- [154] U. Schmidt, H. Griesser, A. Lieberknecht, J. Talbiersky, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 271–272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, 20, 280–281.
- [155] K. Schultz, L. Stief, U. Kazmaier, *Synthesis* **2012**, 44, 600–604.
- [156] C. Su, P. G. Williard, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5378–5381.
- [157] S. Tanaka, H. Saburi, Y. Ishibashi, M. Kitamura, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1873–1875.
- [158] Y. Mi Ahn, K. Yang, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1411–1413.
- [159] C. Prudel, *Bachelor-Arbeit*, Saarbrücken **2014**.
- [160] L. Wirtz, *Dissertation*, Saarbrücken **2012**.
- [161] L. Wirtz, *Diplomarbeit*, Saarbrücken **2008**.
- [162] A. Bayer, *Dissertation*, Saarbrücken **2013**.
- [163] T. Mosmann, *J. Immunol. Meth.* **1983**, 65, 55–63.
- [164] M. V. Berridge, A. S. Tan, *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, 303, 474–482.
- [165] D. J. Stephens, V. J. Allan, *Science*, **2003**, 300, 82–86.
- [166] E. Betzig, S. W. Hell, W. E. Moerner, J. M. O’Keefe, M.-B. Moser, I. Akasaki, H. Amano, S. Nakamura, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 12494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 12296.
- [167] H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Choyke, Y. Urano, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2620–2640.
- [168] A. Choidas, A. Jungbluth, A. Sechi, J. Murphy, A. Ullrich, G. Marriott, *Eur. J. Cell Biol.* **1998**, 77, 81–90.
- [169] U. Schnell, F. Dijk, K. A. Sjollem, B. N. G. Giepmans, *Nat. Methods* **2012**, 9, 152–158.
- [170] T. Ogamino, S. Ohnisi, Y. Ishikawa, T. Sugao, R. Obata, S. Nishiyama, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2006**, 7, 175–183.
- [171] J. M. Hillgren, C. T. Öberg, M. Elofsson, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1246–1254.
- [172] S. D. Erickson, J. A. Simon, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1305–1308.